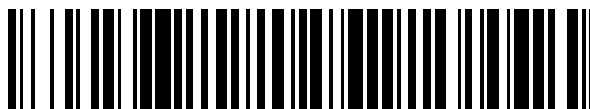


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 218**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014** **PCT/US2014/065599**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015** **WO15073767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014** **E 14802796 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 3068784**

54 Título: **Derivados de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina sustituidos como inhibidores de caseína cinasa 1 D/E**

30 Prioridad:

14.11.2013 US 201361904116 P

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

28.06.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

VELAPARTHI, UPENDER;
DARNE, CHETAN PADMAKAR;
LIU, PEIYING;
WITTMAN, MARK D.;
PEARCE, BRADLEY C.;
ARAUJO, ERIKA M.V.;
DASGUPTA, BIRESHWAR;
NAIR, JALATHI SURENDRAN;
JANAKIRAMAN, SAKTHI KUMARAN;
RACHAMREDDY, CHANDRASEKHAR REDDY;
RAO, METTU MALLIKARJUNA;
KARUPPIAH, ARUL MOZHI SELVAN SUBBIAH;
REDDY, BANDREDDY SUBBA;
NAGALAKSHMI, PULICHARLA;
BORA, RAJESH ONKARDAS;
MAHESHWARAPPA, SHILPA HOLEHATTI;
KUMARAVEL, SELVAKUMAR;
MULLICK, DIBAKAR y
SISTLA, RAMESH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 718 218 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina sustituidos como inhibidores de caseína cinasa 1 D/E

5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos pirazoles sustituidos útiles como inhibidores de proteína cinasa. La invención también se refiere a los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas y de otros tipos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

10 Antecedentes de la invención

La invención se refiere a compuestos de pirazol sustituidos que inhiben a enzimas proteína cinasa, a composiciones que contienen compuestos inhibidores de proteína cinasa y a métodos para usar inhibidores de enzimas proteína cinasa para tratar enfermedades que se caracterizan por una sobreexpresión o regulación positiva de proteína cinasas. Las proteína cinasas median la transducción de señales intracelulares efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Existe una serie de cinasas y vías a través de las cuales los estímulos extracelulares y de otro tipo hacen que se produzca varias respuestas dentro de la célula. Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades se asocian a respuestas celulares anormales desencadenadas por acontecimientos mediados por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, se han realizado considerables esfuerzos en la química médica para identificar inhibidores de proteína cinasas que son eficaces como agentes terapéuticos.

Las serina/treonina cinasas son una clase de proteína cinasas que se encuentran entre las dianas farmacológicas más prometedoras para los futuros inhibidores de molécula pequeña. Es probable que la inhibición de las serina/treonina cinasas tenga relevancia para el tratamiento del cáncer, la diabetes y varios trastornos inflamatorios. El desarrollo con éxito de GLEEVEC® como inhibidor de Bcr/Abl proteína cinasa ha proporcionado pruebas adicionales de que las proteína cinasas son dianas farmacológicas válidas para potenciales terapias contra el cáncer.

La caseína cinasa 1 (CK1) pertenece a la familia de serina/treonina cinasa. En mamíferos, la enzima existe en siete formas de isozima: α , β , γ 1, γ 2, γ 3, δ y ϵ . Al fosforilar diferentes sustratos de proteínas, estas isoformas son capaces de activar, inactivar, estabilizar o desestabilizar las funciones de las proteínas, regulando las funciones de diversos tipos de organismos diferentes. Por ejemplo, un factor de supresión tumoral, p53 y un oncogén, mdm2, que son ambas proteínas importantes para controlar el crecimiento celular anormal, son sustratos de caseína cinasa 1.

La caseína cinasa 1 δ y la caseína cinasa 1 ϵ de mamífero son reguladores clave de diversos procesos de crecimiento y supervivencia celular, incluyendo la señalización de Wnt, la reparación del ADN y los ritmos circadianos. Tienen un dominio de cinasa que es similar a los de otras isoformas. Sin embargo, los dominios N-terminal y C-terminal de los mismos son diferentes a los de otras isoformas. El dominio C-terminal tiene una pluralidad de sitios de autofosforilación y se considera que está implicado en la regulación de la actividad autoenzimática. La fosforilación de p53 por caseína cinasa 1 δ o caseína cinasa 1 ϵ provoca un cambio consiguiente en la interacción entre p53 y mdm2. También se sabe que la caseína cinasa 1 ϵ o la caseína cinasa 1 δ está implicada en una proteína reguladora asociada a la formación de un huso como cuerpo central durante la división celular y que la caseína cinasa 1 δ o la caseína cinasa 1 ϵ está implicada en la apoptosis mediada por TRAIL (factor inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) y FAS. Además, se ha comunicado que la inhibición de caseína cinasa 1 ϵ o de caseína cinasa 1 δ por un compuesto inhibidor de caseína cinasa 1, IC261, reduce el crecimiento de tumores pancreáticos *in vitro* e *in vivo* (Brockschmidt et al., Gut, 57(6):799-806 (2008)). Por lo tanto, podría esperarse que un medicamento que inhiba la función de caseína cinasa 1 δ o de caseína cinasa 1 ϵ ejerza efectos fenotípicos y terapéuticos importantes de manera general el desarrollo y enfermedades, especialmente el cáncer. El documento FR2960876 divulga compuestos que inhiben a la caseína cinasa 1 δ y la caseína cinasa 1 ϵ .

La presente invención se refiere a una nueva clase de pirazoles sustituidos que se ha observado que son eficaces para inhibir a la caseína cinasa 1 δ o la caseína cinasa 1 ϵ . Estos nuevos compuestos se proporcionan como útiles como agentes farmacéuticos con valores de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad deseables que son importantes para que puedan emplearse como fármacos.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de pirazol sustituidos de fórmula (III) o a estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que inhiben a enzimas proteína cinasa, especialmente proteína cinasa CK1 para el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la inhibición de la actividad de la proteína cinasa CK1.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de cánceres.

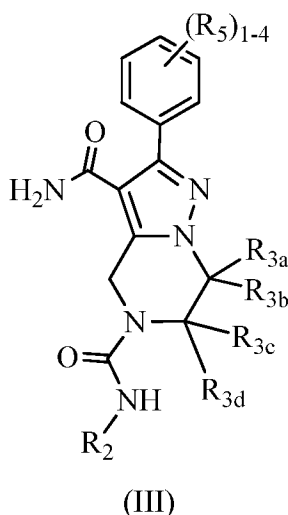
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma desarrollada conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

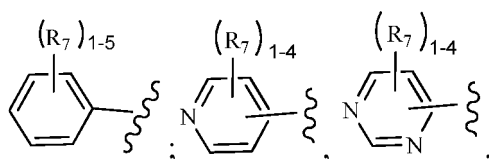
La invención proporciona nuevos compuestos de pirazol sustituidos útiles como agentes terapéuticos, composiciones farmacéuticas que emplean dichos nuevos compuestos y dichos compuestos para su uso en terapia.

De acuerdo con la invención, se divulgan compuestos de fórmula (III), incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos donde:

R₂ se selecciona independientemente entre





10



20

25

30

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

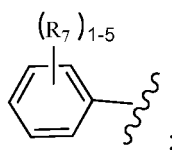
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

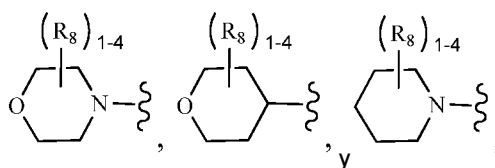
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, se divulgan compuestos de fórmula (III), incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R₂ es



R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂Oalquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂Oalquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y-CH₂-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre



R_{3c} y R_{3d} se seleccionan independientemente entre H, CH₃, CH(CH₃)₂, CF₃, y cicloalquilo C₃₋₆;

R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 R_e, F, Cl, Br, -S(O)_pR_c, -CN, -OR_b, NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo sustituido con de 0 a 3 R_e;

R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_b, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NH S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R₈, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e, CO₂H, -(CH₂)_rOR_b y -(CH₂)_rNR_aR_a;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con de 0 a 5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;

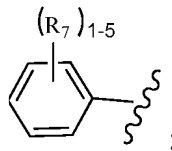
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4;

y otras variables son como se definen en la fórmula (III) anterior.

En otra realización, se divulgan compuestos de fórmula (III), incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

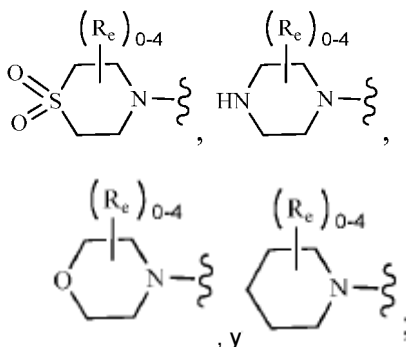
R₂ es



R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, -Oalquilo C₁₋₄

sustituido con de 0 a 5 R_e, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 5 R_e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con de 0 a 5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con de 0 a 5 R_e; donde el anillo heterocíclico se selecciona independientemente entre

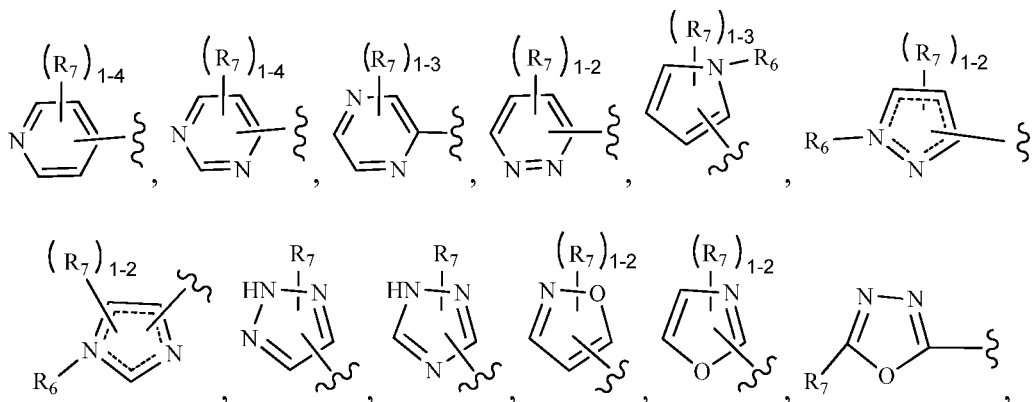


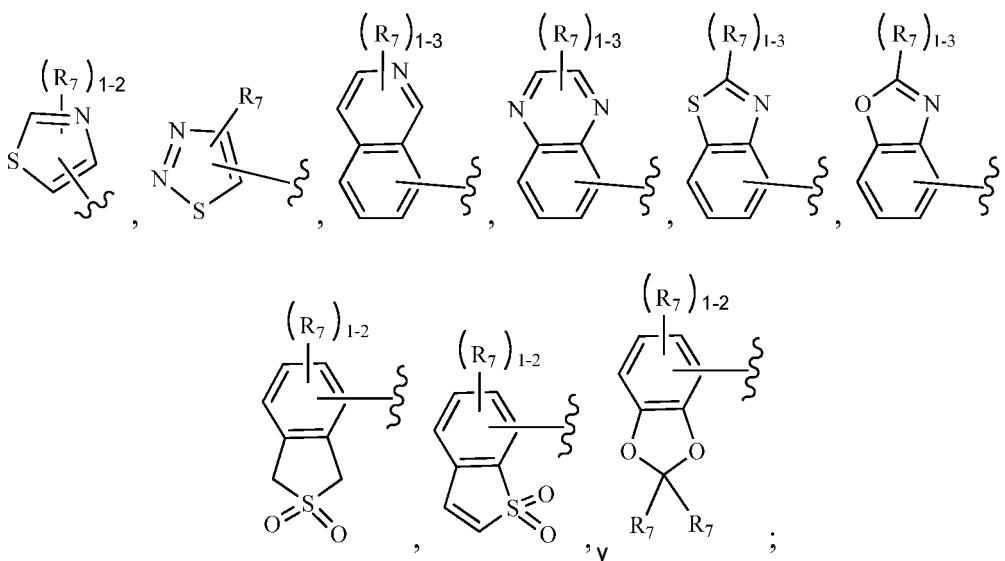
y

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆; y otras variables son como se definen en la fórmula (III) anterior.

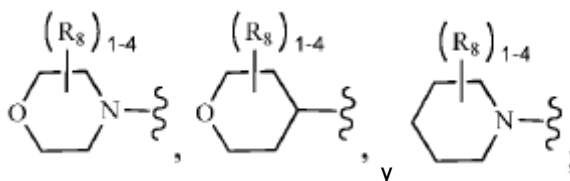
En otra realización, se divulgan compuestos de fórmula (III), incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R₂ se selecciona independientemente entre





- 5 R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂Oalquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CHF₂, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂Oalquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y -CH₂-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre



- 10 R_{3c} y R_{3d} se seleccionan independientemente entre H, CH₃, CH(CH₃)₂, CF₃, y cicloalquilo C₃₋₆;
 R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 R_e, F, Cl, Br, -S(O)_pR_c, -CN, -OR_b, NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo sustituido con de 0 a 3 R_e;
 15 R₆, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 3 R_e;
 R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_b, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NH S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;
 20 R₈, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e, CO₂H, -(CH₂)_rOR_b y -(CH₂)_rNR_aR_a;
 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con de 0 a 5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con de 0 a 5 R_e;
 25 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;
 R_c, en cada caso, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
 30 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son como se definen en la fórmula (III) anterior.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (III) también se encuentran dentro del alcance de la invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.
 40 Los compuestos de la invención pueden estar tanto en forma libre como en forma hidratada.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique de

otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis*- y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están incluidas, salvo que se indique de forma específica la estereoquímica o forma isomérica concreta. Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados en los mismos se considera que forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sus sales, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las cuales los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas, se reordenan en consecuencia. Debería entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otro modo.



De acuerdo con una convención usada en la técnica, en el presente documento ' se usa en las fórmulas estructurales para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o a la estructura principal.

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆" pretende incluir los grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "resto carbocíclico" o "carbociclilo" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los

ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos
 5 puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando el término "carbociclo", "resto carbocíclico" o "carbocicilo" se usa, pretende incluir "arilo". Un anillo
 10 puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar
 presentes en el puente.

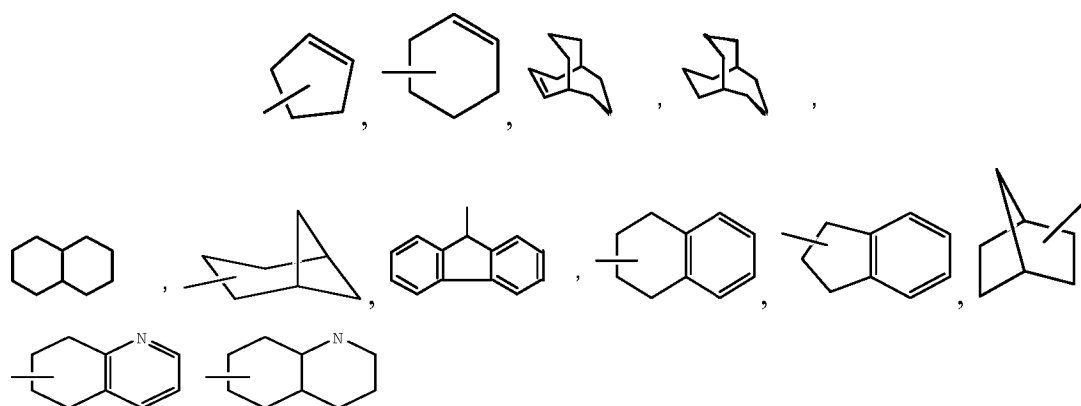
El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a
 15 15 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Los grupos arilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. Cuando un arilo está sustituido con otro anillo heterocíclico, dicho anillo puede estar unido al arilo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo y dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes según lo
 20 permita la valencia.

Los términos "arilo", "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfonilo", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo" o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o arilo sustituido unido a un oxígeno; un amino; un alquilamino; un tio; un alcanoilamino; un sulfonilo; un alcoxi; un
 25 sulfonilo; un heteroarilo o heteroarilo sustituido; un alquiltio; un carbonilo; un alquenilo o un alquilsulfonilo, respectivamente.

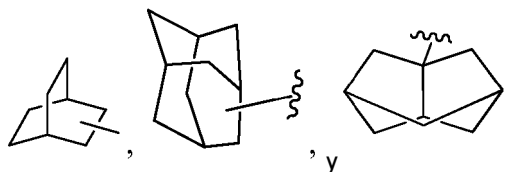
El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tiene de uno
 30 a cuatro dobles enlaces.

El término "alquilino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen de uno a cuatro triples enlaces.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo cíclico, saturado, opcionalmente sustituido, que preferentemente contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo. Los grupos a modo de ejemplo incluyen
 35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más grupos alquilo tal como se han descrito anteriormente, o uno o más grupos descritos anteriormente como sustituyentes alquilo. Por consiguiente, en los compuestos de fórmula I, el
 40 término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo,



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o de los anillos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,



Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, estable, que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado o aromático y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, puede cuaternizarse un átomo de nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando el término "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" se usa, se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, *H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puentado se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los

grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p) y opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse.

5 Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes.

10 Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

15 Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazinilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y similares.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

25 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sean parte (es decir, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos en el anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

35 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con de 0 a 3 R_e, entonces dicho grupo opcionalmente puede estar sustituido con hasta tres grupos R_e y R_e en cada caso se selecciona independientemente de la definición de R_e. Asimismo, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

40 UTILIDAD

Los compuestos de la invención pueden usarse para modular las actividades de cinasa.

45 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de fórmula (III) tienen una utilidad particular en el tratamiento de afecciones proliferativas asociadas a la modulación de la actividad de cinasa y en particular, la inhibición de las actividades de serina/treonina cinasa. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades proliferativas asociadas a la actividad de cinasa anormal. Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" abarcan medidas tanto de respuesta como profilácticas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o el trastorno, lograr una reducción total o parcial de los síntomas o la patología y/o para aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento pueden aplicarse como una terapia individual o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Dicho tratamiento puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anticáncer y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Los compuestos de fórmula (III) pueden usarse de manera secuencial con agentes y tratamientos anticáncer y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación, cuando no es adecuada una formulación combinada.

65 El término agente "anticáncer" incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento del cáncer, incluyendo cualquiera de los siguientes: 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona,

fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, ZOLADEX®; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (AVASTIN®) y moléculas pequeñas, tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (HERCEPTIN®); inhibidores de EGFR, incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores pan Her, tal como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4 y GW-572016; Dichos inhibidores, por ejemplo, GLEEVEC® y dasatinib; CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno; inhibidores de MEK-1 cinasa, inhibidores de MAPK cinasa, inhibidores de PI3 cinasa; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes antiangiogénicos y antivascuales que, mediante la interrupción del flujo sanguíneo a los tumores sólidos, hacen que las células cancerosas queden quiescentes, privándolas de nutrición; castración, que hace que los carcinomas dependientes de andrógenos sean no proliferativos; inhibidores de tirosina cinasas no receptoras y receptoras; inhibidores de la señalización de integrinas; agentes que actúan con la tubulina, tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metilmetilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxycarbonil-4-desacetil-3'-desfenil-3'-N-desbenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletienil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona y derivados de los mismos; otros inhibidores de CDK, inhibidores antiproliferativos del ciclo celular, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I, camptotecina, topotecán, SN-38; procabazina; mitoxantrona; complejos de coordinación con platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos, tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyético.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, los otros componentes de dicho tratamiento, además del tratamiento antiproliferativo definido en el presente documento, puede ser cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abarcar tres categorías de agente terapéutico principales:

(i) agentes antiangiogénicos que pueden funcionar mediante mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano), antihormonas, antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de farnesiltransferasa, agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa, tales como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador de urocinasa y plasminógeno) e inhibidores de la función de factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos para factores de crecimiento, anticuerpos para receptores de factores de crecimiento, tales como AVASTIN® (bevacizumab) y ERBITUX® (cetuximab); inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como metotrexato, fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercalantes (por ejemplo, antraciclinas, tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa; agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinorelbina, vinblastina y vinflunina) y taxoides, tales como TAXOL® (paclitaxel), Taxotere (docetaxel) y nuevos agentes contra microtúbulos, tales como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida y análogos de eleuterobina; inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del proteasoma, tales como VELCADE® (bortezomib).

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son interesantes por sus efectos

antiproliferativos. Se espera que dichos compuestos de la invención sean útiles en una gran variedad de patologías, incluyendo cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (III) son útiles en el tratamiento de varios cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas y tiroides;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma; y
- otros tumores, incluyendo melanoma y mieloma múltiple.

Debido al papel clave de las cinasas en la regulación en general de la proliferación celular, los inhibidores pueden actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de una angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de fórmula (III) son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de actividad de serina/treonina cinasa, tales como tumores de próstata, colon, pulmón, cerebro, tiroides y páncreas. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sarcomas y sarcomas pediátricos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un hospedador mamífero.

Los compuestos de fórmula (III) también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como leucemia mielógena aguda) que pueden estar asociadas a vías de transducción de señales que funcionan mediante cinasas, tales como DYRK1a, CDK y GSK3 β . Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se han descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (III) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, 17ª edición (1985).

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos solubles en agua, tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas estériles inyectables. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. El preparado estéril inyectable también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo está disuelto en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse

primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

- 5 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección local en embolada. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de modo que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PFUS®, modelo 5400.
- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente.
- 15 Los compuestos de fórmula (III) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, el cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco a administrar. En general se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables acuosas); por vía nasal tal como mediante pulverizador de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Pueden administrarse formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o para liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.
- 20
- 25
- 30 Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- 35 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de liberación prolongada, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión o liofilizados. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se pueden incluir excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a mucosas tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes de control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, sustancias de deslizamiento, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.
- 40
- 45
- 50 Las composiciones ilustrativas para administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.
- 55 Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes aceptables para administración por vía parenteral, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.
- 60 Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero que se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 65 Cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto humano, la dosis diaria

normalmente se determinará por prescripción médica, variando normalmente la dosis de acuerdo con la edad, el peso, el sexo y la respuesta del paciente individual, así como de la gravedad de los síntomas del paciente. A modo de ejemplo, las cantidades de dosis para un mamífero pueden incluir de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; de 1 a 1000 mg/kg; de 1 a 50 mg/kg; de 5 a 250 mg/kg; de 250 a 1000 mg/kg de peso corporal de principio activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto concreto se puede variar y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando se usa el término "paciente" en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de la enzima proteína cinasa.

Si se formulan en forma de una dosis fija, un producto combinado puede, por ejemplo, utilizar una dosificación del compuesto de fórmula (III) dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y la dosificación de otro agente/tratamiento contra el cáncer dentro del intervalo de dosificación aprobado para dicho agente/tratamiento contra el cáncer. Si el producto combinado es inapropiado, los compuestos de fórmula (III) y el otro agente/tratamiento contra el cáncer pueden, por ejemplo, administrarse de forma simultánea o secuencial. Si se administran de forma secuencial, la presente invención no se limita a ninguna secuencia particular de administración. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (III) pueden administrarse tanto antes como después de la administración del agente o tratamiento contra el cáncer.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayos de CK1 ϵ y CK1 δ cinasa

EL ensayo de cinasa se llevó a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en V. El volumen final de ensayo fue de 30 μ l, preparado a partir de adiciones de enzima de 15 μ l, sustratos (péptido fluoresceinado FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 30 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 22 horas y se terminaron añadiendo 45 μ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un instrumento Caliper LABCHIP@3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato no fosforilado y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en el ensayo fue de CK1 ϵ o CK1 δ 200 pM, ATP 50 μ M, FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH 1,5 μ M y DMSO al 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria para inhibir un 50 % de la actividad de cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal.

Se observó que los siguientes compuestos tenían la CI₅₀ descrita en la tabla A, cuando se midieron en los ensayos descritos anteriormente. Los intervalos de CI₅₀ contra CK1 ϵ y CK1 δ son los siguientes: A= 0,01 - 10 nM; B= 10,01 - 100 nM; C= 100,01 - 2000 nM.

Tabla A

N.º de ejemplo	CK1 ϵ (CI ₅₀ , nM)	CK1 δ (CI ₅₀ , nM)
10	A	A
16	A	A
21	A	A
26	B	B
27	B	B
28	B	B

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
29	B	A
30	B	B
31	A	A
32	B	B
33	B	A
34	B	A
35	A	A
36	B	A
37	A	A
38	A	A
39	B	A
40	C	B
43	B	B
48	C	B
49	A	A
50	A	A
51	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	C	B
58	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	B	B
65	C	C
66	B	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
67	A	A
68	B	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	B	B
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
82	A	A
83	B	C
84	B	A
85	A	A
86	B	A
87	B	A
88	B	B
89	B	A
90	B	A
91	C	B
92	C	C
93	A	A
96	B	B
156	A	A
157	A	A
158	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
159	A	A
160	A	A
161	A	A
162	A	A
163	A	A
164	A	A
165	A	A
166	A	A
167	A	A
168	A	A
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178		
179	A	A
180	A	A
181	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	A	A
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226		
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	
240	A	A
241	A	A
242	A	A
243	A	A
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A
253	A	A
254	A	A
255	A	A
256	A	A
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	
266	A	A
267	A	
268	A	
269	A	
271	A	A
272	A	A
273	A	A
275	A	A
278	B	B
279	A	A
280	A	A
281	A	A
282	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
284	B	B
285	A	A
286	C	C
287	A	B
288	C	C
289	A	A
290	C	C
291	A	A
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	A
329	A	A
330	A	A
331	A	A
332	A	A
333	A	A
334	A	A
335	C	C
336	A	A
337		
338		
339		
340		
341	C	C
342	A	A
A1	A	A
A2	A	A
A3	A	A
A4	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
A5	A	A
A6		A
A7		A
A8	A	A
A9	A	A
A10	A	A
A11	A	A
A12	A	A
A13	A	A
A14		
A15	A	A
A16	A	A
A17	A	A
A18		A
A19		A
A20	A	A
A21	A	A
A22	A	A
A23		A
A24	A	A
A25	A	A
A26	A	A
A27	A	A
A28	B	B
A29	B	B
A30	A	A
A31	A	A
A32	A	A
A33	A	A
A34	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
A35	A	A
A37	A	A
A38	A	A
A39	A	A
A40	A	A
A41	A	A
A42	A	A
A43	A	A
A44	A	A
A45	A	A
A46	A	A
A47	A	A
A48	A	A
A49	A	A
A50	A	A
A51	A	A
A52	A	
A53	A	
A54	A	
A55	A	A
A56	A	A
A57	A	A
A58	A	A
A59	A	A
A60	A	A
A61	A	A
A62	A	A
A63	A	A
A66		A
A67		A

(continuación)

N.º de ejemplo	CK1ε (CI ₅₀ , nM)	CK1δ (CI ₅₀ , nM)
A68	A	A
A69	A	A
A70	A	A
A71	A	A
A72	A	A
A73	A	A
A74	A	A
A75	A	A
A76	B	B
A77	A	A
A78	A	A
A79	C	C
A80	A	A
A81	B	A
A82		
A83		
A84	B	B
A85	A	A

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos tales como los ilustrados en los esquemas siguientes. Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o un experto en la técnica puede prepararlos con facilidad. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para fabricar los compuestos desvelados en el presente documento. Diferentes métodos pueden ser evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar el compuesto o los compuestos deseados.

En general, el tiempo que lleva completar un procedimiento de reacción será juzgado por la persona que lleva a cabo el procedimiento, preferentemente con ayuda de la información obtenida al controlar la reacción por métodos tales como la HPLC o la TLC. Una reacción no tiene que completarse para ser útil en la presente invención. Los métodos para la preparación de diversos heterociclos usados en la presente invención pueden encontrarse en los libros de referencia de química orgánica habituales, por ejemplo, Katritzky, A. R. *et al.*, eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, primera edición, Pergamon Press, Nueva York (1984) y Katritzky, A. R. *et al.*, eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, Nueva York (1996).

A menos que se especifique de otro modo, los diversos sustituyentes de los compuestos son:

Métodos de HPLC: El tiempo de retención indicado por análisis por HPLC/IC-MS para cada ejemplo e intermedio usa uno de los métodos de análisis por HPLC/IC-MS siguientes:

Método A: SunFire C18 (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; disolvente B al 10 % a disolvente B al 100 %; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método B: XBridge Fenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; disolvente B al 10 % a disolvente B al 100 %; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método C: SunFire C18 (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; disolvente A al 100 % a disolvente B al 100 % y manteniendo el disolvente B al 100 % durante 5 min; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método D: XBridge Fenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; fase móvil A al 100 % a fase móvil B al 100 % y manteniendo el disolvente B al 100 % durante 5 min; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método E: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm; caudal 1,1 ml/min; tiempo de gradiente 3 min; Temperatura: 50 °C, disolvente B al 0 % a disolvente B al 100 %; monitorizando a 220 nm (disolvente A: agua al 95%: acetonitrilo al 5 %; NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: agua al 5 %: acetonitrilo al 95 %; NH₄OAc 10 mM).

Método F: SunFire C 18 (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ, caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; disolvente B al 10 % a disolvente B al 100 %; monitorizando a de 254 nm a 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método G: XBridge Fenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 µ, caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; disolvente B al 10 % a disolvente B al 100 %; monitorizando a de 254 nm a 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

Método H: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

Método I: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min.

Método J: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 4,6) mm, 2,7 µm, caudal 4 ml/min; gradiente: disolvente B del 0 al 100 % durante 4 min; Temperatura: 50 °C. Monitorizado a 220 nm (Disolvente A: 95:05 agua: CH₃CN con 10 mM NH₄OAc y disolvente B: 05:95 agua: CH₃CN con 10 mM NH₄OAc).

Método K: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 4,6) mm, 2,7 µm, caudal 4 ml/min; gradiente: disolvente B del 0 al 100 % durante 4 min; Temperatura: 50 °C; monitorizando a 220 nm (disolvente A: 95:05 agua:CH₃CN con TFA al 0,1 % y disolvente B: 05:95 agua:CH₃CN con TFA al 0.1 %).

Método L: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 µm, caudal 1,1 ml/min; gradiente: disolvente B del 0 al 100 % durante 3 min; Temperatura: 50 °C; monitorizando a 220 nm (disolvente A: 95:05 agua:CH₃CN con TFA al 0,1 % y disolvente B: 05:95 agua:CH₃CN con TFA al 0.1 %).

Método M: SunFire C18 (4,6 x 150) mm, columna de 5 µ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; disolvente B al 10 % a disolvente B al 100 %; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %).

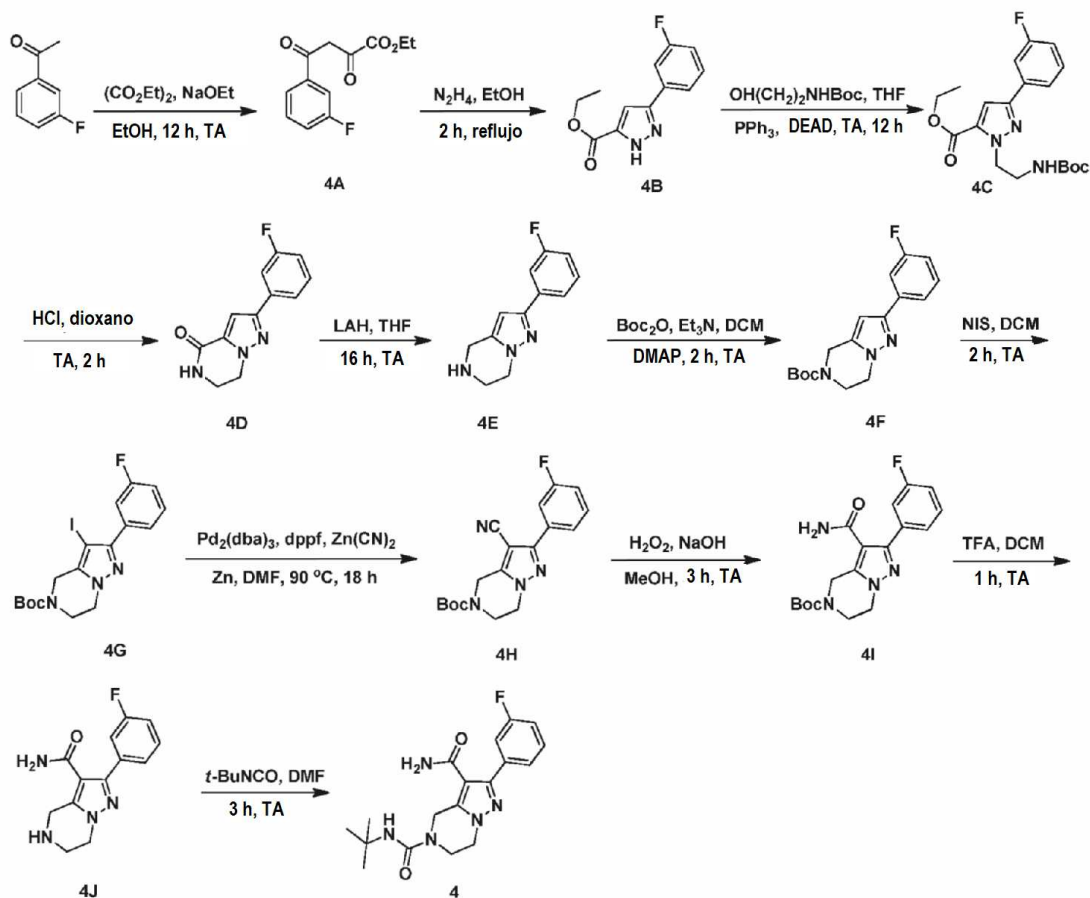
ABREVIATURAS

Las abreviaturas siguientes se usan en la sección de ejemplos posterior y en otras partes del presente documento:

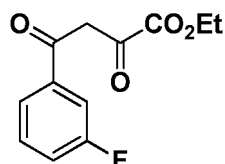
Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
Aq.	Acuoso
B ₂ Pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
BAIB	bis(acetoxi)yodobenceno
BMS	dimetilsulfuro de borano
BH ₃ .THF	tetrahidrofurano de borano
Bn	Bencilo
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
<i>t</i> -BuNCO	2-isocianato-2-metilpropano
CAN	nitrato de amonio y cerio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano

DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEOXO-FLUOR®	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAD	di- <i>terc</i> -butilazodicarboxilato
diglima	1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Etl	yodoetano
HATU	(hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	Alcohol isopropílico
KHDMS	bis(trimetilsilil)amida potásica
LAH	diisopropilamida de litio
LDA	hidruro de litio y aluminio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
MeI	yodometano
Ms	metanosulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
PPh ₃ o TPP	trifenilfosfina
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Py	piridina
TA	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TLC	cromatografía de capa fina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi
TEA o Et ₃ N	triethylamina
TFA	Ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TBSCl o TBDMS-Cl	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo

Esquema 2 (referencia)

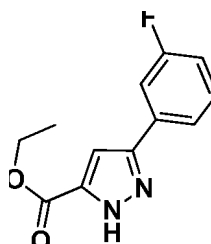


5 Intermedio **4A**: 4-(3-fluorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



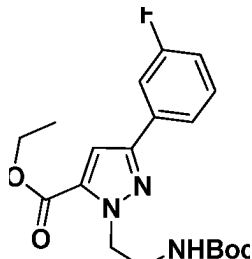
10 A una solución de etóxido sódico (123 g, 362 mmol) en etanol (300 ml) a 0 °C se le añadió una solución de oxalato dietilo (49,4 ml, 362 mmol) en etanol (25 ml) y la solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(3-fluorofenil)etanona (50 g, 362 mmol) en etanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el etanol por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se inactivó con agua enfriada en hielo y el producto de color pardo se filtró. Este producto en bruto se purificó por ISCO usando una columna de 220 g de gel de sílice y acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el intermedio **4A** (62,5 g, 73 %). MS(ES): m/z = 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$; NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 15,13 (s a, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,51 (td, J = 8,03, 5,48 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,43 (c, J = 7,18 Hz, 2H), 1,40 - 1,47 (m, 3H).

20 Intermedio **4B**: 3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



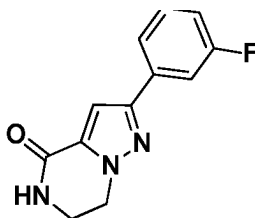
A una solución del intermedio **4A** (100 g, 420 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió hidrazina (13,83 ml, 441 mmol) en etanol (250 ml) para dar una solución de color pardo. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Etanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo así obtenido se purificó por ISCO usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el intermedio **4B** (85 g, 86 %) MS(ES): *m/z* = 233 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,06 (s a, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,34 (c, *J* = 7,03 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H).

10 Intermedio **4C**: 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



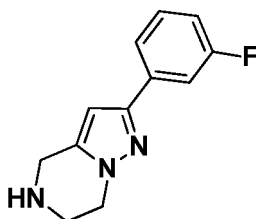
A una solución de **4B** (12 g, 51,2 mmol) y PPh₃ (20,16 g, 77 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió DIAD (14,94 ml, 77 mmol) en THE (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después se añadió (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (9,91 g, 61,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se inactivó con hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1,5 N (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por ISCO (5:1 Hex/EtOAc; columna de 120 g). Las fracciones recogidas se concentraron juntas para proporcionar un sólido de color amarillo claro **4C** (16 g, 83 %). MS(ES): *m/z* = 378 [M+H]⁺; NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,03, 6,02 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 6,32 (s a, 1H), 4,98 (quint., *J* = 6,27 Hz, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,19 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 5,02 Hz, 2H), 1,39 - 1,41 (m, 3H), 1,27 (s, 9H).

25 Intermedio **4D**: 2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con **4C** (14 g, 37,1 mmol) y HCl en 1,4-dioxano (185 ml, 185 mmol) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a este residuo se le añadió NaHCO₃ al 10 % lentamente hasta que el pH llegó a 8,0. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado **4D** en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS(ES): *m/z* = 231 [M+H]⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (s a, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,03, 6,53 Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 3,65 (tt, *J* = 4,64, 3,14 Hz, 2H).

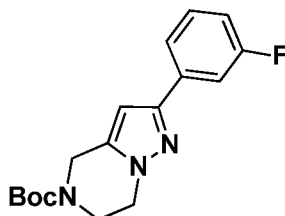
40 Intermedio **4E**: 2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina



A una solución del intermedio **4D** (4,5 g, 19,46 mmol) en THF (100 ml) a -10 °C se le añadió LAH (16,22 ml, 2,4 M en

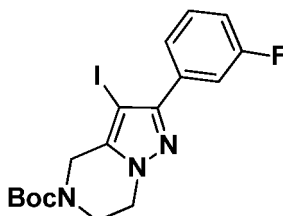
THF, 38,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con NH_4Cl a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera, se filtró a través de CELITE®, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **4E** en bruto, en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS(ES): m/z = 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$; NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 10,29, 2,55, 1,51 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,93, 6,04 Hz, 1H), 6,99 (tdd, J = 8,40, 8,40, 2,64, 0,94 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H).

Intermedio **4F**: 2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



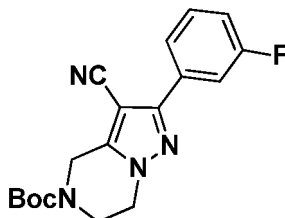
A una solución del intermedio **4E** (4,0 g, 20,71 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió trietilamina (7,70 ml, 55,2 mmol) y DMAP (0,225 g, 1,841 mmol) para dar una solución incolora. La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió Boc_2O (4,82 g, 22,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron juntas para proporcionar el intermedio **4F** (5 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,53 (dt, J = 7,53, 1,25 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 10,54, 2,51, 1,51 Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

Intermedio **4G**: 2-(3-fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del intermedio **4F** (5,0 g, 15,76 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió NIS (5,32 g, 23,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el intermedio **4G** (6 g, 86 %) en forma de un semisólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS(ES): m/z = 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$; NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 10,04, 2,51, 1,51 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,03, 6,02 Hz, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

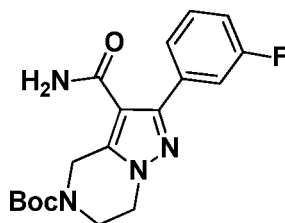
Intermedio **4H**: 3-ciano-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del intermedio **4G** (5,0 g, 11,28 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió cianuro de cinc (1,722 g, 14,66 mmol) y cinc (0,221 g, 3,38 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min y se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,516 g, 0,564 mmol) y dppf (0,625 g, 1,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con amoníaco acuoso (2 x 50 ml), agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un

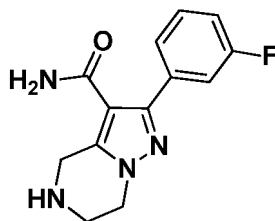
semisólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron juntas para proporcionar el intermedio **4H** (3 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 343 $[M+H]^+$; NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,43 (td, J = 8,03, 5,52 Hz, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

Intermedio **4I**: 3-carbamoil-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



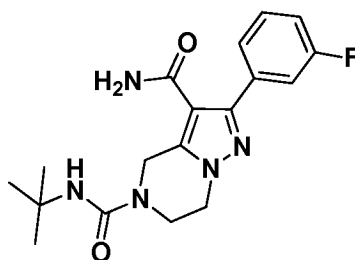
A una solución del intermedio **4H** (3,0 g, 8,76 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (10 ml, solución al 10 % de NaOH, 25 mmol) y H_2O_2 (2,5 ml, 30 % p/v en H_2O , 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El metanol se eliminó de la mezcla de reacción y el residuo se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio **4I** en bruto (3 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 361 $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (s a, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 1,41 - 1,49 (m, 8H).

Intermedio **4J**: 2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **4I** (3,0 g, 8,32 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió TFA (10,26 ml, 133 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El TFA se eliminó de la mezcla de reacción y el residuo se inactivó con solución al 10 % de $NaHCO_3$. El sólido se filtró para obtener el intermedio **4J** (2 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS(ES): m/z = 261 $[M+H]^+$; NMR 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,14 - 7,27 (m, 2H), 7,08 (s a, 1H), 4,03 (d, J = 5,02 Hz, 4H), 3,13 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,02 Hz, 1H).

Compuesto **4** (referencia): *N*⁵-(*tert*-butilo)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **4J** (50 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butilisocianato (38 mg, 0,384 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un semisólido de color pardo. El residuo se volvió a purificar por HPLC preparativa para proporcionar el producto **4** puro en forma de un polvo de color blanco (40 mg, 57 %). MS(ES): m/z = 360 $[M+H]^+$; Tiempo de retención por HPLC 7,35 min. y 7,33 min. (Métodos de HPLC A y B); NMR 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 1,45 - 1,48 (s, 9H).

Métodos generales para sintetizar urea:

Método A:

- 5 A una solución del intermedio **4J** (30 mg, 0,115 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió el correspondiente isocianato (0,288 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa.

10 Método B:

- 15 A una solución de amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a la misma temperatura. Se añadió el intermedio **4J** (25 mg, 0,096 mmol) en THF y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa.

20 Método C:

- 25 A una solución de ácido (0,192 mmol) y TEA (0,288 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió difenilfosforil azida (0,192 mmol) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 h y se enfrió a TA. Se añadió el intermedio **4J** (25 mg, 0,096 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa.

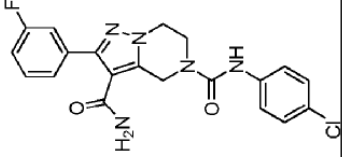
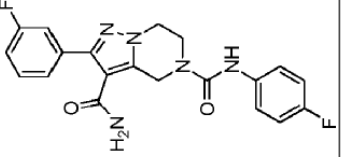
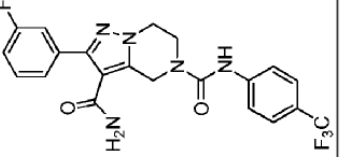
30 Método D:

- 35 A una solución de amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de fenilo (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min. a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo el carbamato de fenilo formado y el intermedio **4J** (25 mg, 0,096 mmol) en THF se añadió al extracto y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TFC. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa.

40 Los compuestos descritos en la tabla 2 se sintetizaron de forma análoga al compuesto de referencia **4** haciendo reaccionar el compuesto **4J** con los reactivos correspondientes.

45

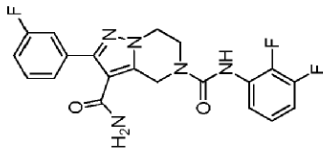
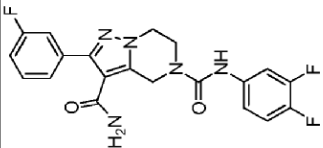
Tabla 2

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
10		<i>N</i> ⁵ -(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	414	8,87 8,36	A B
16		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	398	7,99 7,62	A B
21		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	448	9,55 8,88	A B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
26		<i>N</i> ⁵ -(2,5-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4a)-dicarboxamida	B	416	7,87	B
27		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(2,3,5-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	434	9,03	B
					9,69	A

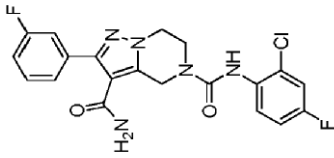
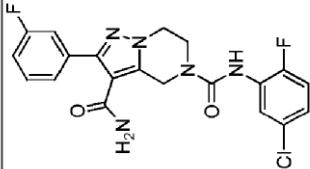
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
28		<i>N</i> ⁵ -(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	416	8,05	A
29		<i>N</i> ⁵ -(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>a</i>)-dicarboxamida	B	416	8,25	B
					8,72	A

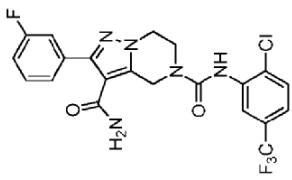
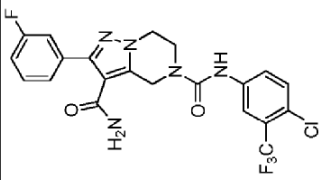
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
30		<i>N</i> ⁵ -(2,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	416	7,88 7,55	A B
31		<i>N</i> ⁵ -(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>a</i>)-dicarboxamida	B	416	9,04 8,54	A B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
32		<i>N</i> ⁶ -(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	432	8,29	A
33		<i>N</i> ⁶ -(5-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	432	8,41	B
					8,79	A

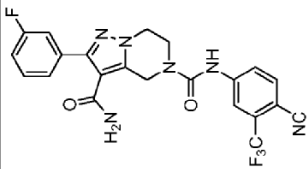
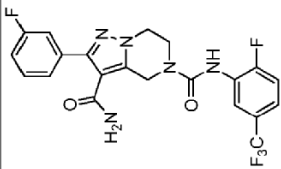
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
34		N ⁵ -(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	482	9,25	B
35		N ⁵ -(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	482	9,64 10,37	B A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
36		N ⁵ -(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	466	8,79	B
37		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	464	9,67	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
38		N ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5 (4H)-dicarboxamida	B	473	9,03 9,49	B A
39		N ⁵ -(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	466	9,71 9,32	B A

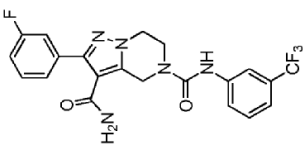
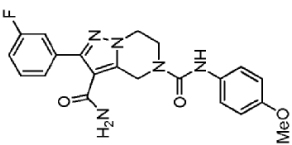
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
40		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(2,4,6-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	434	8,39	B
43		N ⁵ -(2,4-diclorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	449	1,441	E

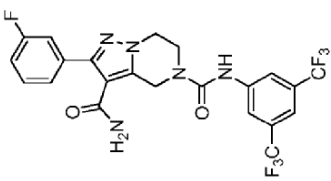
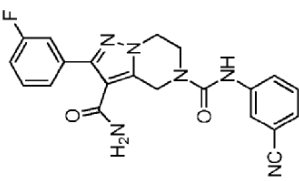
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
48		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(2-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	448	1,269	E
49		N ⁵ -(3,4-diclorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	448	1,572	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
50		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	448	1,516	E
51		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(4-metoxifenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	410	1,134	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
53		N ² -(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	516	1,837	E
54		N ² -(3-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	405	1,190	E

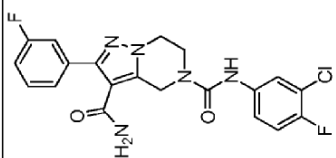
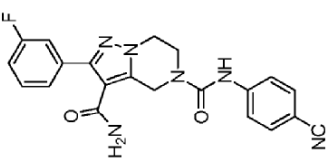
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
55		N ⁵ -(3,5-diclorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	449	1,64	E
56		N ⁵ -(3,5-dimetoxifenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	440	1,248	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
57		<i>N</i> ⁵ -(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	482	1,466	E
58		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-fenoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	472	1,613	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
60		N ⁵ -(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	432	1,424	E
61		N ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	405	1,186	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
62		<i>N</i> ⁵ -([1,1'-bifenil]-4-yl)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	456	1,621	E
63		<i>N</i> ⁵ -(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	436	1,657	E

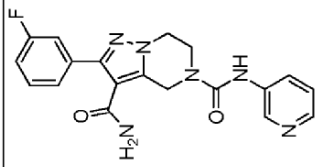
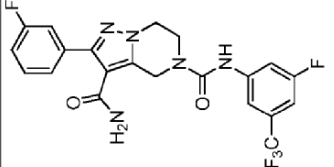
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
64		N ⁵ -(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	482	1,610	E
65		N ⁵ -(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	482	1,259	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
66		<i>N</i> ⁵ -(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	440	1,066	E
67		<i>N</i> ⁵ -(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	444	1,310	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
68		2-(3-fluorofenil)-N ² -(piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	381	0,886	E
69		N ⁵ -(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	466	1,631	E

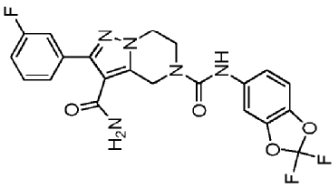
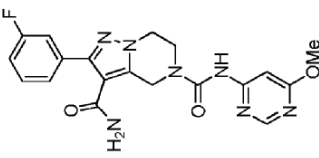
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
70		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	434	14,7 13,49	F G
71		N ⁵ -(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	466	16,11 14,73	F G

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
72		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	464	15,59	F
73		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	410	11,76 11,05	F G

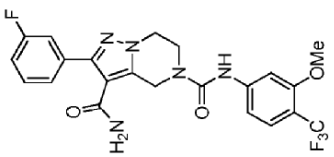
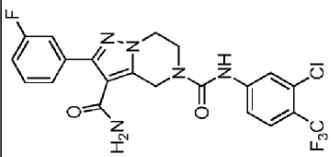
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
74		N ⁵ -(2,2-diofluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	460	14,82 13,56	F G
75		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(6-metoxipirimidin-4-yl)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	412	12,78 12,18	C D

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
76		N ⁵ -(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	480	9,16	B
77		N ⁵ ,2-bis(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	398	16,34 15,21	C D

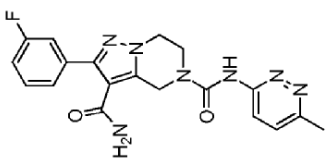
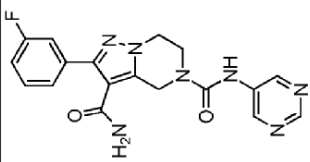
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
78		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	478	14,53 13,53	F G
79		N ⁵ -(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	482	15,22 16,90	G F

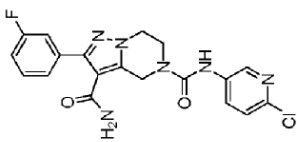
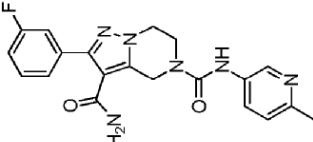
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
80		N ⁵ -(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	466	15,43 13,97	F G
82		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(piridazin-4-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	382	9,58 8,68	D C

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
83		2-(3-fluorofenil)-N ² -(6-metilpiridazin-3-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	396	9,79	D
84		2-(3-fluorofenil)-N ² -(pirimidin-5-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	382	10,43 10,80	D C

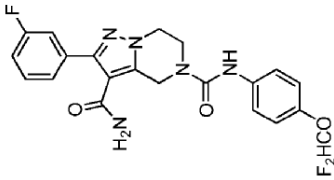
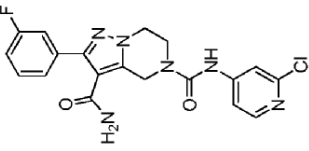
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
85		N ⁵ -(6-cloropiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	D	415	7,21	B
86		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(6-metilpiridin-3-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	D	395	8,46 9,74	C D

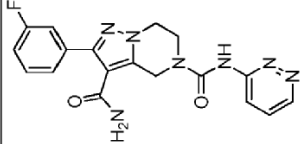
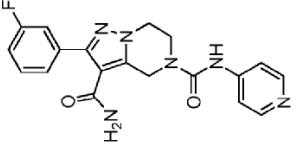
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
87		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(6-fluoropiridin-3-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	399	6,79 6,71	A B
88		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(6-hidroxipiridin-3-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	397	9,57 9,86	D C

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
89		N ⁵ -(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	446	8,53	B
90		N ⁵ -(2-cloropiridin-4-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	415	7,22 7,10	A B

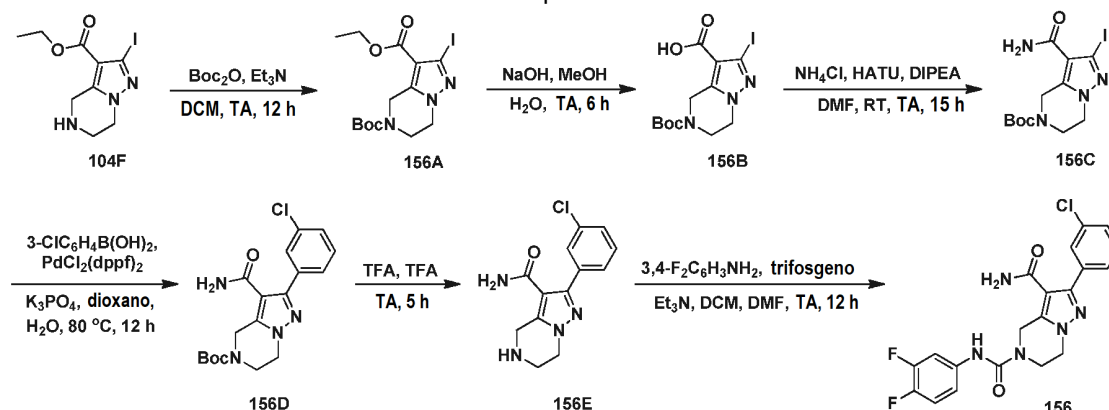
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
91		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(piridazin-3-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-α]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	382	10,07	D
92		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(piridin-4-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-α]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	381	8,81 8,49	A B

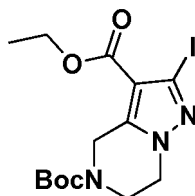
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
93		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(3-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	458	13,71 13,43	C D
96		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	384	10,41 10,56	D C

Esquema 5



Intermedio **156A**: 3-etil 2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo

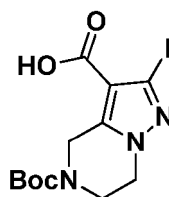


5

A una solución en agitación de **104F** (0,7 g, 2,180 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,912 ml, 6,54 mmol) y Boc₂O (0,952 g, 4,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche y el progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 24 g) usando mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (9:1) como eluyente. Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio **156A** (800 mg, 87 %). MS(ES): *m/z* = 422 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,86 (s, 2H), 4,32 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15

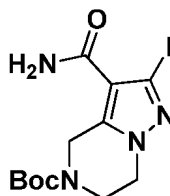
Intermedio **156B**: Ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico



A una solución en agitación de **156A** (0,80 g, 1,899 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,760 g, 1,899 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 6 h. Se eliminó el metanol a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con solución 1,5 N de HCl. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el intermedio **156B** deseado (700 mg, 94 %). MS(ES): *m/z* = 394 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,89 (s, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

25

Intermedio **156C**: 3-carbamoil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

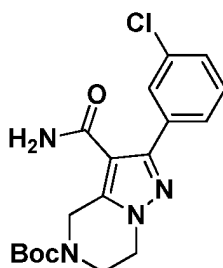


30

A una solución en agitación de **156B** (0,700 g, 1,780 mmol) y cloruro de amonio (0,190 g, 3,56 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió HATU (1,354 g, 3,56 mmol) y DIPEA (0,933 ml, 5,34 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a

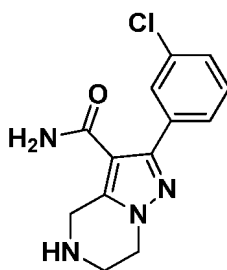
TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 24 g) usando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para proporcionar el intermedio **156C** puro (670 mg, 96 %). MS(ES): m/z = [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (s a, 1H), 6,86 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio **156D**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



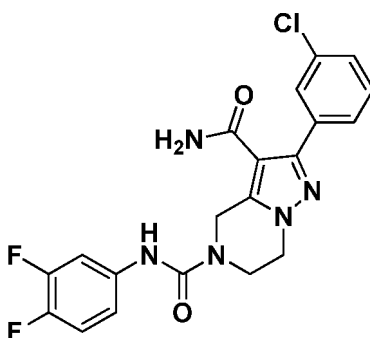
A una solución en agitación del intermedio **156C** (500 mg, 1,275 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (399 mg, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió fosfato potásico tribásico (666 mg, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (52,1 mg, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (columna de sílice de 24 g) usando metanol al 2 % en cloroformo. Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio **156D** (380 mg, 79 %). MS(ES): m/z = 377 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 5,32 (s a, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

Intermedio **156E**: 2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución en agitación de **156D** (350 mg, 0,929 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota TFA (2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El TFA y el DCM se eliminaron a presión reducida, el producto en bruto se basificó con solución saturada de hidróxido sódico, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío para proporcionar **156E** (250 mg, 97 %). MS(ES): m/z = 277 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (dt, J = 7,04, 1,72 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 4H), 3,12 (d, J = 4,83 Hz, 2H), 2,63 (s, 1H).

Compuesto **156**: 2-(3-clorofenil)-N⁵-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



A una solución en agitación de 3,4-difluoroanilina (23,33 mg, 0,181 mmol) en DCM (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,025 ml, 0,181 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trifosgeno (26,8 mg, 0,090 mmol) en DCM (1 ml), se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de **156E** (25 mg, 0,090 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto **156** puro en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 25 %). MS(ES): m/z = 432 [M+H]⁺; Tiempo de retención de HPLC 9,92 min y 8,82 min. (Métodos de HPLC A y B); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (ddd, J = 5,32, 3,47, 1,63 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,40 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,40 Hz, 2H).

Métodos generales para la síntesis de ureas:

Método A:

A una solución del intermedio **156E** (30 mg, 0,115 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió el correspondiente isocianato (0,288 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa.

Método B:

A una solución de amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió el intermedio **156E** (25 mg, 0,096 mmol) en DMF y la solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó otra vez por HPLC preparativa.

Método C:

A una solución de amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de fenilo (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el carbamato de fenilo formado se extrajo y el intermedio **156E** (25 mg, 0,096 mmol) en THF se añadió al extracto y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó otra vez por HPLC preparativa.

Los compuestos descritos en la tabla 5 se sintetizaron de forma análoga al compuesto **156** haciendo reaccionar el compuesto **156E** con los correspondientes reactivos.

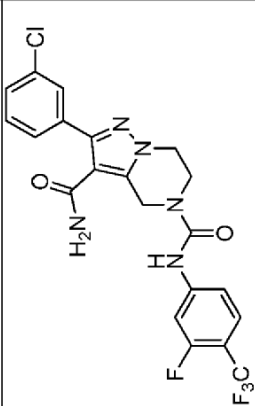
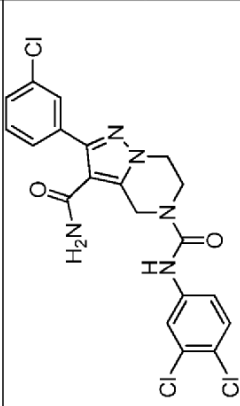
Tabla 5

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
157		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	414	8,789 8,522	A B
158		N ⁵ -(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	498	10,821 10,044	A B
159		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	487	10,126 9,668	A B

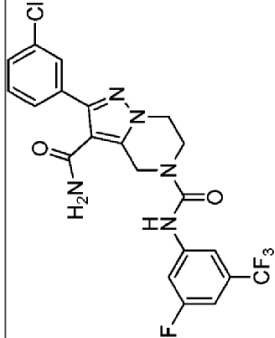
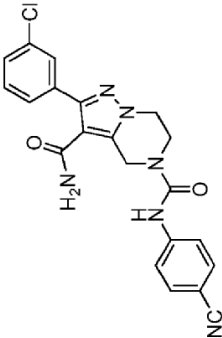
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
160		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	480	10,292	A
161		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	421	8,541 8,323	A B
162		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	480	10,148 9,559	A B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
163		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	482	10,510	A
164		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pira cinc-3,5(4H)-dicarboxamida	A	464	10,453 9,768	A B

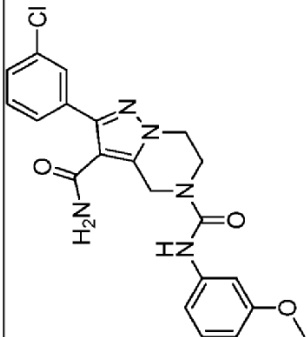
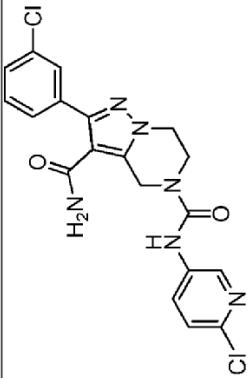
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
165		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	482	10,696 9,888	A B
166		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	421	8,576 8,300	A B

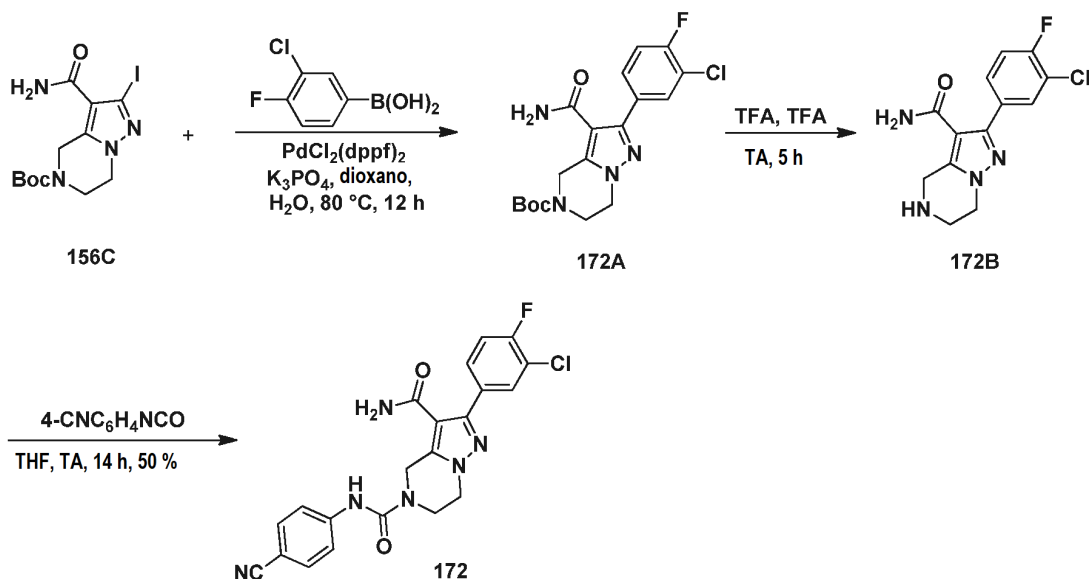
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
167		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	414	8,971 8,618	A B
168		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	464	10,253 9,605	A B
169		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	432	9,478 9,190	A B

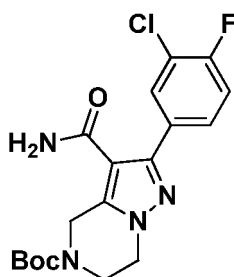
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
170		2-(3-clorofenil)-N ² -(3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	426	8,657 8,368	A B
171		2-(3-clorofenil)-N ² -(6-cloropiridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	C	431	8,037 7,886	A B

Esquema 6

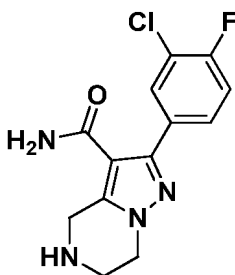


Intermedio **172A**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución en agitación del intermedio **156C** (5 g, 12,7 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (3,33 g, 19,12 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (7,5 ml) se le añadió K_3PO_4 (8,12 g, 38,2 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,521 g, 0,637 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con MeOH al 2 % en CHCl_3). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio **172A** (4,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): $m/z = 395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; NMR ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

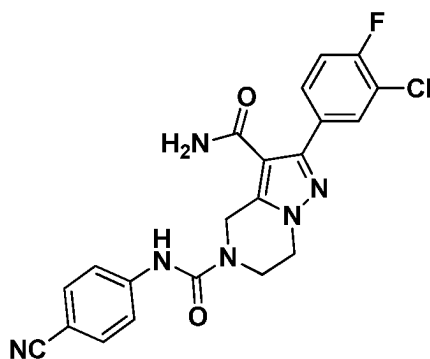
Intermedio **172B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución en agitación del intermedio **172A** (4,2 g, 10,64 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (12,29 ml, 160 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se basificó con una solución ac. saturada de NaOH y se agitó durante 10 min. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar **172B** en forma de

un sólido de color blanco (2,8 g, 87 %). MS(ES): m/z = 295 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86 (dd, J = 7,53, 2,01 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,66, 4,89, 2,01 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,78 Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 4H), 3,12 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 2,62 (s, 1H).

- 5 Compuesto **172**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



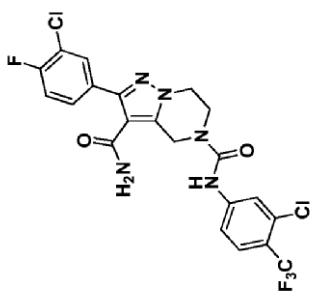
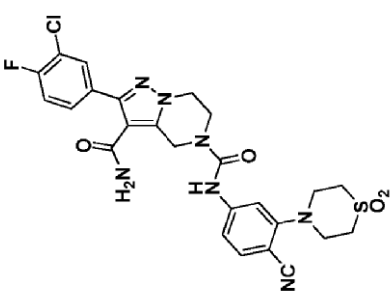
- 10 A una solución del intermedio **172B** (0,20 g, 0,679 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,117 g, 0,814 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **172** en forma de un sólido de color blanquecino (147 mg, 50 %). Tiempos de retención de HPLC 8,99 min. y 8,73 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): m/z = 439 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,45 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 5H), 7,44 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,52 Hz, 2H).
- 15

- 20 Los compuestos mostrados en la tabla 6 se han preparado de forma similar a la del compuesto **172** mediante acoplamiento del intermedio **172B** con diversos isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ* a partir de las respectivas anilinas.

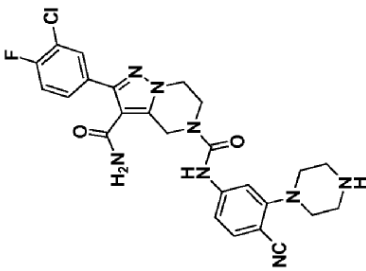
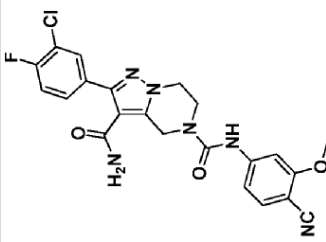
Tabla 6

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
173		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	484	10,296 11,179	B A
174		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(metsulfonil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	492	7,828 7,880	B A
175		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4-dimetilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	442	9,712 8,891	A B

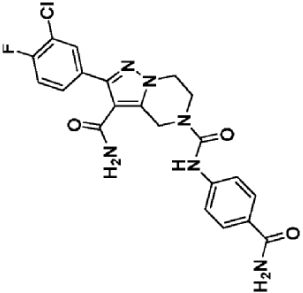
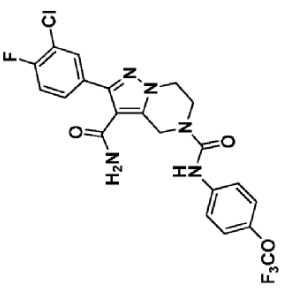
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
176		N ⁵ -(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	518	11,240 10,294	A B
177		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-(1,1-dioxido-2-morfolino)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	573	1,243 1,256	J L

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
178		2-(3-(3-(4-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-(piperazin-1-il)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	524	1,126 1,014	E L
179		2-(3-(3-(4-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	467	9,02 8,76	A B

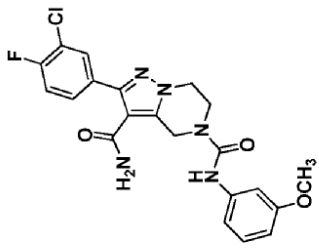
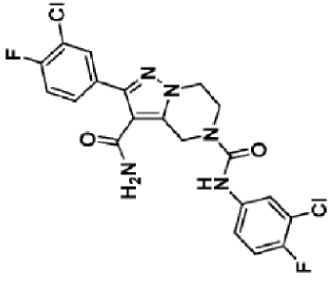
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
180		<i>N</i> ⁵ -(4-carbamoylphenyl)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	457,2	6,95 7,07	A B
181		2-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	498,0	1,63 1,64	E L

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
182		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	482,0	10,53	A
183		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	450	9,61 9,04	A B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
184		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-alpirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	498	10,39	A
185		N ⁵ -2-bis(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-alpirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	466,0	9,83	A
				9,56	B

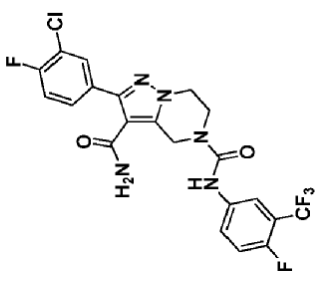
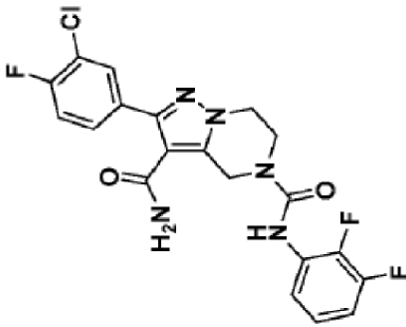
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
186		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-f]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	432	9,18 9,86	A B
187		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	468	1,55 1,57	E L

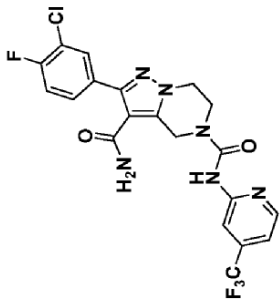
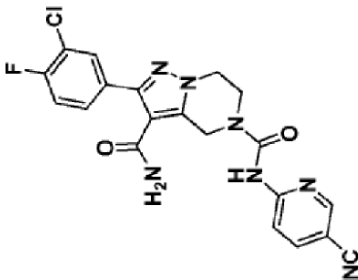
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
188		N ⁵ -(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(H)-dicarboxamida	550	1,90 1,93	E L
189		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	512	1,56 1,58	E L

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
190		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	500	1,64 1,65	E L
191		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	450	1,33 1,34	E L

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
192		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	483	9,543	A B
193		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(5-cianopiridin-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	440	8,188 8,113	A B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
194		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ^E -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-α]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	483	9,567	A
195		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ^E -(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-α]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	493	7,664	B
				7,596	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
196		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(isoquinolin-7-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	465	1,224 0,932	E L
197		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(quinoxalin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	466	1,792 1,795	K J

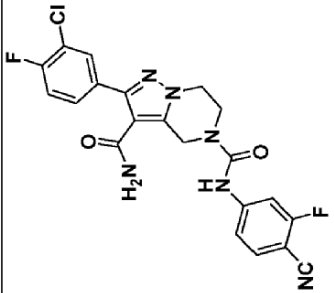
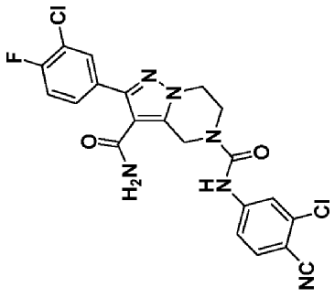
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
198		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	450	9,61 0,04	A B
199		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	433	8,82 8,72	A B

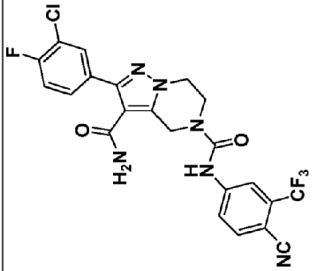
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
200		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-cianofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	439	8,82 8,57	A B
201		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(difluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	474	8,89 8,88	A B

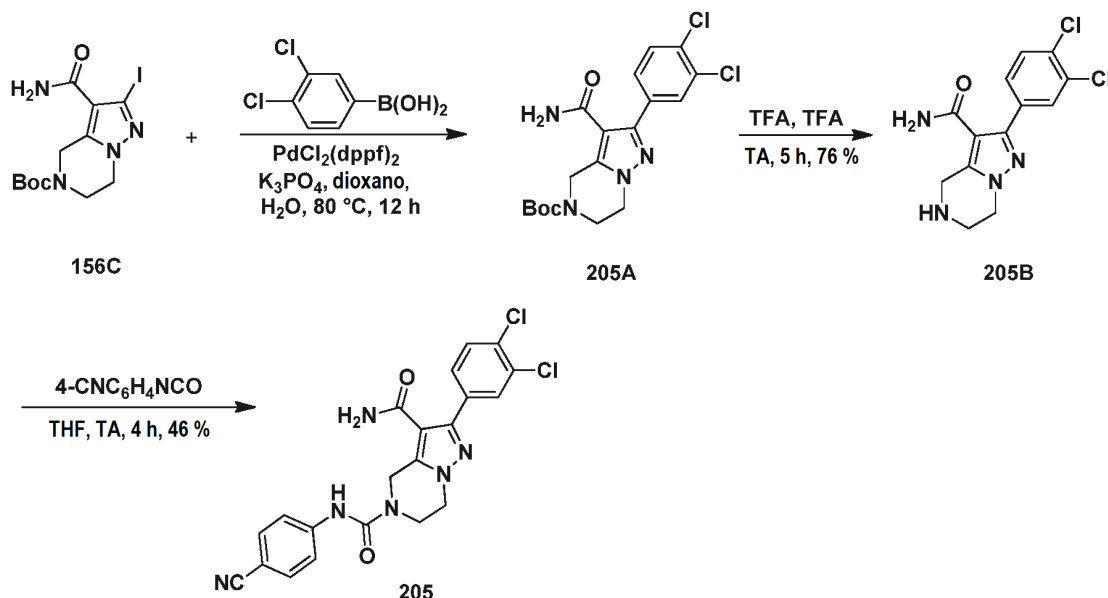
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
202		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	458	9,30	A
203		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	473	9,63	A
				9,45	B

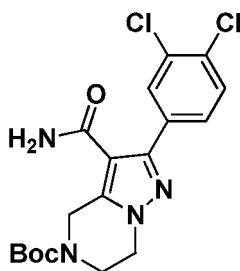
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
204		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ² -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	507	10,258 9,696	A B

Esquema 7

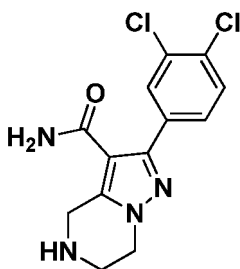


Intermedio **205A**: 3-carbamoil-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación del intermedio **156C** (9 g, 23 mmol), se le añadió ácido (3,4-diclorofenil)borónico (6,57 g, 34,4 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (10 ml) se le añadió K_3PO_4 (14,61 g, 68,8 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (1,124 g, 1,377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 65 % en hexanos). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio **205A** en forma de un sólido de color amarillo claro (8 g, 85 %). MS(ES): $m/z = 411,0 [M+1]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,44 - 7,18 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,45 (s, 9H).

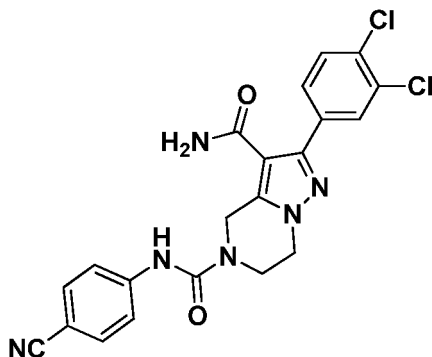
Intermedio **205B**: 2-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución en agitación de **205A** (9 g, 21,88 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota TFA (15 ml, 21,88 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se basificó con una solución ac. al 10 % de NaOH y se agitó durante 10 min. El producto sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar **205B** en forma de un sólido de color blanquecino (5,2 g, 76 %). MS(ES): $m/z = 311,0 [M+1]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 (s, 1H),

7,67 (m, 2H), 7,32 - 7,09 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H).

Compuesto **205**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5

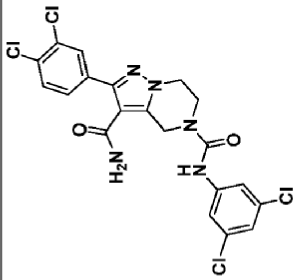
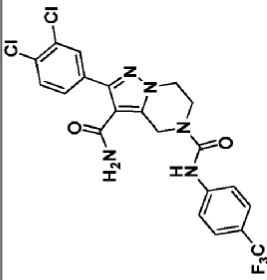
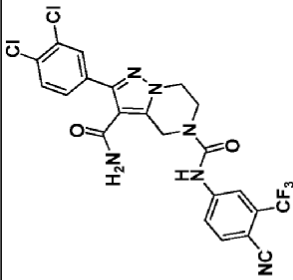
A una solución del intermedio **205B** (0,20 g, 0,643 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,111 g, 0,771 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **205** en forma de un sólido de color blanquecino (135 mg, 46 %). Tiempos de retención de HPLC 9,44 min. y 9,06 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): *m/z* = 405 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* ppm 9,50 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 6H), 7,25 - 7,45 (d, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H).

15

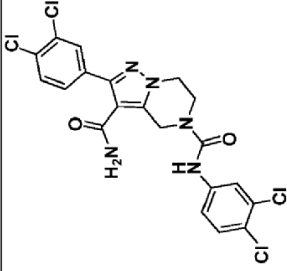
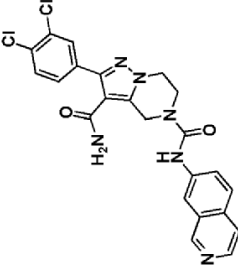
Los compuestos mostrados en la tabla 7 se han preparado de forma similar a la del compuesto **205** mediante acoplamiento del intermedio **205B** con diversos isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ* a partir de las respectivas anilinas.

20

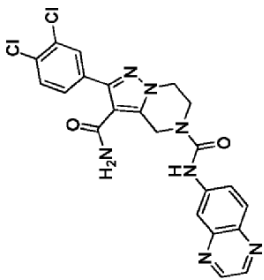
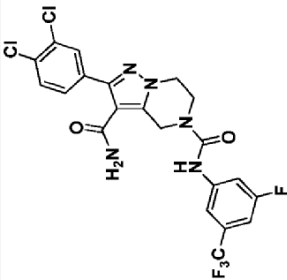
Tabla 7

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
206		2-(3,4-diclorofenil)-N ⁶ -(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	498	10,698	B
207		2-(3,4-diclorofenil)-N ⁶ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	498,2	10,14	B
208		N ⁶ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	521	10,8	A

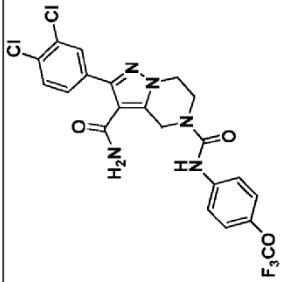
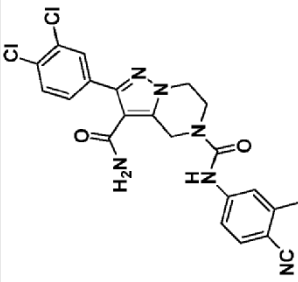
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
209		N ⁵ -2-bis(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	499,7	1,75	E L
210		2-(3,4-diclorofenil)-N ⁵ -(isoquinolin-7-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	481	1,349 1,039	E L

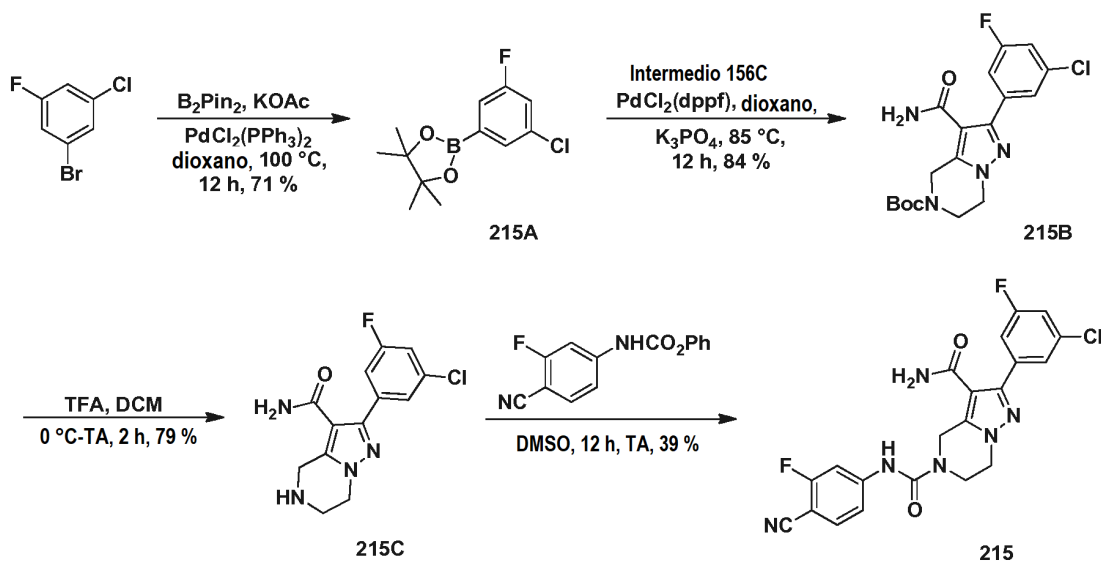
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
211		2-(3,4-diclorofenil)-N ⁵ -(quinoxalin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	482	1,935 1,943	J K
212		2-(3,4-diclorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	516	11,51 10,49	A B

(continuación)

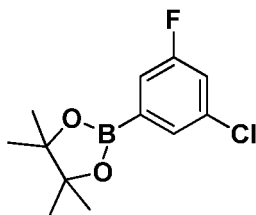
Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
213		2-((3,4-diclorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	512	10,90	A
214		N ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-2-((3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	470	9,78 9,31	A B

Esquema 8



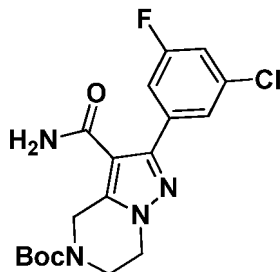
Intermedio **215A**: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

5



A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (1,5 g, 7,16 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,182 g, 8,59 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió KOAc (2,109 g, 21,49 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 gaseoso durante 15 min. Se añadió $Pd_2(PPh_3)_2Cl_2$ (0,302 g, 0,430 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con EtOAc al 1 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **215A** en forma de un líquido incoloro (1,3 g, 71 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,59 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J = 1,0, 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 1,31 (s, 12H).

Intermedio **215B**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

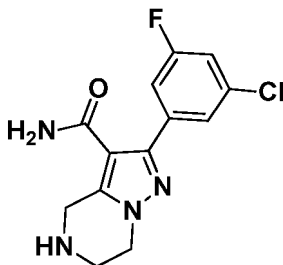


20

A una solución en agitación del intermedio **156C** (1 g, 2,55 mmol), se le añadió el intermedio **215A** (981 mg, 3,82 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) K_3PO_4 (1624 mg, 7,65 mmol) en agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (125 mg, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 70 % en hexanos). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el intermedio **215B** en forma de un sólido de color blanquecino (850 mg, 84 %). MS(ES): $m/z = 575 [M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$)

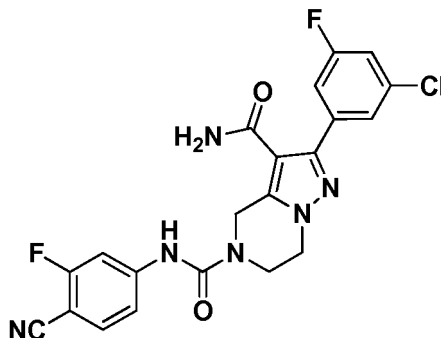
δ ppm 7,60 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio **215C**: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **215B** (850 mg, 2,153 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O. El producto sólido separado se trató con una solución acuosa al 10 % de NaOH a TA y se agitó vigorosamente durante 2 h. El producto sólido separado se filtró, se lavó con agua y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el intermedio **215C** en forma de un sólido de color blanquecino (500 mg, 79 %). MS(ES): m/z = 295,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,63 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (td, J = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 4H), 3,13 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H).

Compuesto **215**: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-*N*⁵-(4-ciano-3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **215C** (30 mg, 0,102 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió (4-ciano-3-fluorofenil)carbamato de fenilo (39,1 mg, 0,153 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto sólido se filtró y se secó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **215** en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempos de retención de HPLC 9,31 min. y 9,25 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): m/z = 457 [M+H]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,62 (s, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 12,80; 1,76 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,51 Hz, 1H), 7,31 - 7,56 (m, 5H), 4,92 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,27 Hz, 2H).

Los compuestos mostrados en la tabla 8 se han preparado de forma similar a la del compuesto **215** por reacción del intermedio **215C** con los respectivos fenilcarbamatos de anilinas o con isocianatos fácilmente disponibles.

Tabla 8

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
216		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N²-(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	484	10,347 11,365	B A
217		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N²-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	484,0	10,78 10,15	A B
218		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N²-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	507,2	9,65 10,64	B A

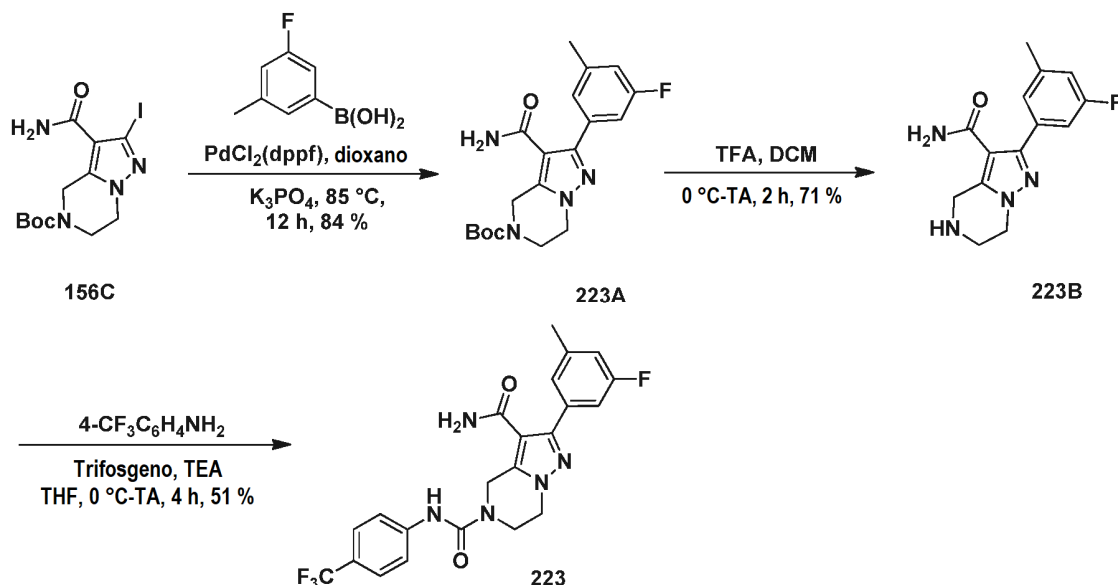
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
219		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	482,2	14,98 17,52	B A
220		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	498	11,13 10,22	A B

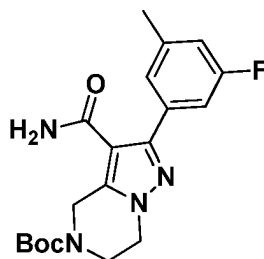
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
221		2-(3-cloro-5-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	453	9,10 9,07	A B
222		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	475	9,67 9,55	A B

Esquema 9

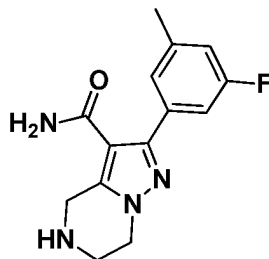


Intermedio **223A**: 3-carbamoil-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **156C** (500 mg, 1,275 mmol) y ácido (3-fluoro-5-metilfenil)borónico (294 mg, 1,912 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió K_3PO_4 (812 mg, 3,82 mmol) en agua (1 ml) y mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 15 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (62,5 mg, 0,076 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 65 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **223A** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,4 g, 84 %). MS(ES): $m/z = 375,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,34 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

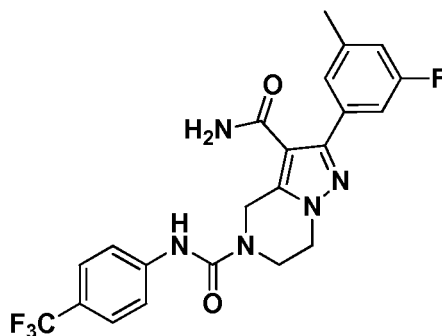
Intermedio **223B**: 2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **223A** (400 mg, 1,068 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2,5 ml) a 0°C y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se trituró con Et_2O (2 x 20 ml). La sal de TFA se suspendió en una solución acuosa al 10 % de NaOH y se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. El producto sólido separado se filtró, se lavó con agua, se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el intermedio **223B** en forma de un sólido de color blanquecino (0,210 g, 71 %). MS(ES): $m/z = 275,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,38 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H),

7,33 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

5 Compuesto **223**: 2-(3-fluoro-5-metilfenil)- N^5 -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



10 A una solución de 4-(trifluorometil)anilina (29,0 mg, 0,180 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,449 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trifosgeno (26,7 mg, 0,090 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió una solución del intermedio **223B** (25 mg, 0,090 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

15 compuesto **223** en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 51 %). Tiempos de retención de HPLC 1,65 min. (Método E). MS(ES): $m/z = 462$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,30 (s, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,28 (d, $J = 10,04$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,30-2,35 (s, 3H).

20 Los compuestos mostrados en la tabla 9 se han preparado de forma similar a la del compuesto **223** por reacción del intermedio **223B** con los respectivos fenilcarbamatos de anilinas o con isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ*.

Tabla 9

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
224		N^5 -(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	437,0	1,44	E

25

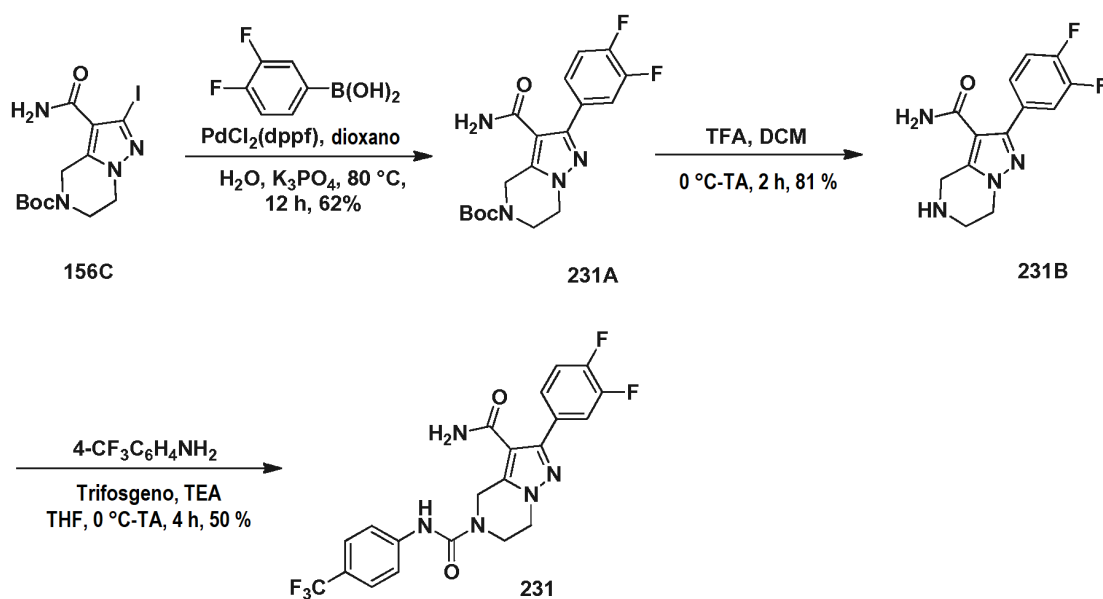
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
225		<i>N</i> ⁵ -(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	451,0	1,23	E
226		<i>N</i> ⁵ -(2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	484,0	1,14	E
227		<i>N</i> ⁵ -(2,2-diofluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	474,0	1,62	E
228		2-(3-fluoro-5-metilfenil)- <i>N</i> ⁵ -(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	465,0	1,31	E

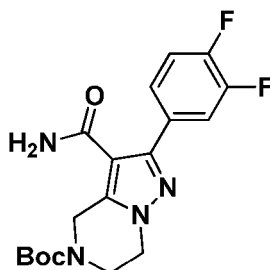
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
229		N ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	487,0	1,61	E
230		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	452,9	1,51	E

Esquema 10

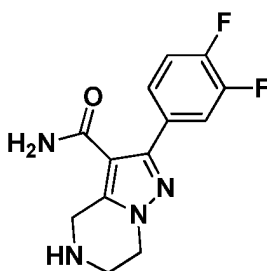


Intermedio **231A**: 3-carbamoil-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



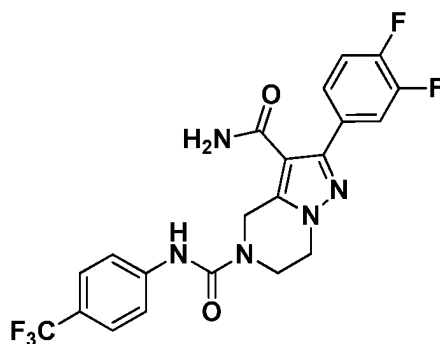
- 5 A una solución del intermedio **156C** (1,0 g, 2,55 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (0,604 g, 3,82 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió K_3PO_4 (1,624 g, 7,65 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,125 g, 0,153 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró.
- 10 El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con MeOH al 5 % en $CHCl_3$). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **231A** en forma de un sólido de color blanco (0,6 g, 62 %). MS(ES): m/z = 379 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (ddd, J = 12,30, 8,03, 1,76 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 2H), 7,30 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,11 - 4,22 (m, 2H), 3,85 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 1,46 (s, 9).

Intermedio **231B**: 2-(3,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



- 20 A la solución del intermedio **231A** (0,5 g, 1,321 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,509 ml, 6,61 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se suspendió en una solución acuosa al 10 % de NaOH (10 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró a través de un embudo Buchner, se aclaró con éter dietílico y se secó para proporcionar el intermedio **231B** (0,32 g, 87 %). MS(ES): m/z = 279 $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,71 (ddd, J = 12,28, 7,93, 2,08 Hz, 1H), 7,39 - 7,60 (m, 1H), 6,99 - 7,31 (m, 1H), 3,94 - 4,07 (m, 2H), 3,26 - 3,53 (m, 4H), 3,11 (c, J = 5,67 Hz, 1H).

Compuesto **231**: 2-(3,4-difluorofenil)-*N*⁵-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



- 30 A una solución de 4-(trifluorometil)anilina (29,0 mg, 0,180 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,449 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trifosgeno (26,7 mg, 0,090 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió una solución del intermedio **231B** (25 mg, 0,090 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 ,

se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **231** en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 50 %). El tiempo de retención de la HPFC es 1,58 min. (Método E). MS(ES): m/z = 466 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,31 (s, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 7,62 (s, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,25 (d, J = 10,54 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 10,54 Hz, 2H).

Los compuestos mostrados en la tabla 10 se han preparado de forma similar a la del compuesto **231** mediante acoplamiento del intermedio **231B** con diversos isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ* a partir de las respectivas anilinas.

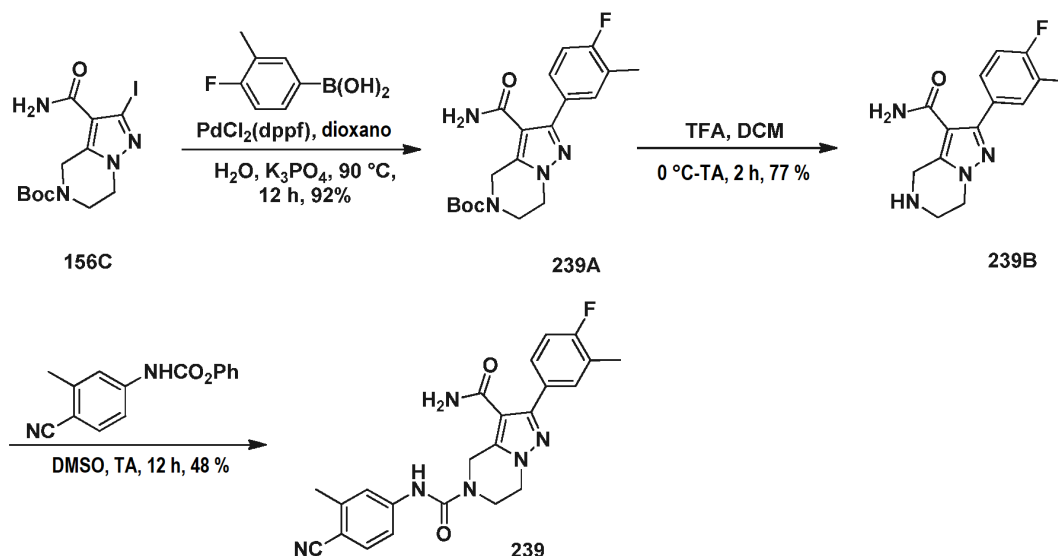
Tabla 10

Ej. n.º	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
232		<i>N</i> ⁵ -(2,2-diofluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	478,0	1,56	E
233		<i>N</i> ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	455,0	1,43	E
234		2-(3,4-diofluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	488,0	1,07	E

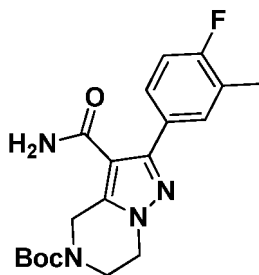
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
235		<i>N</i> ⁵ -(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	455,0	1,14	E
236		<i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	439,0	1,36	E
237		<i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	491,0	1,54	E
238		2-(3,4-difluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	469,0	1,25	E

Esquema 11

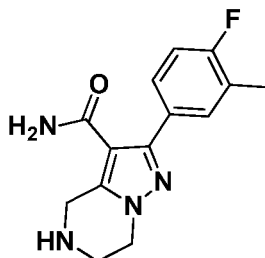


Intermedio **239A**: 3-carbamoil-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **156C** (500 mg, 1,275 mmol) y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (294 mg, 1,912 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió K_3PO_4 (812 mg, 3,82 mmol) en agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 15 min. Se añadió $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (62,5 mg, 0,076 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 65 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **239A** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,44 g, 92 %). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,3, 5,4, 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,88 (s a, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio **239B**: 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida

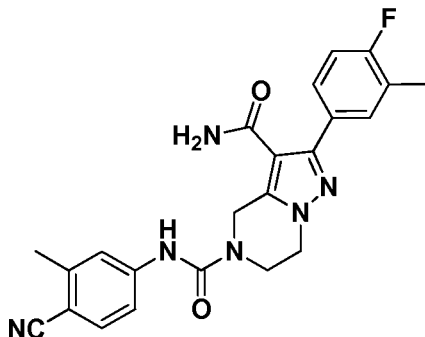


A una solución del intermedio **239A** (440 mg, 1,175 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (4 ml) a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron bajo presión y el residuo se trituroó con Et_2O (2 x 20 ml). El compuesto sólido se suspendió en una solución acuosa al 10 % de NaOH y se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con agua y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el intermedio **239B** en forma de un sólido de color pardo (0,250 g, 77 %). MS(ES): m/z = 275,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 2,3, 5,3, 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H),

6,85 (s a, 1H), 4,06 -3,95 (m, 4H), 3,11 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,62 (s a, 1H), 2,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H).

Compuesto **239**: N^6 -(4-ciano-3-metilfenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida

5



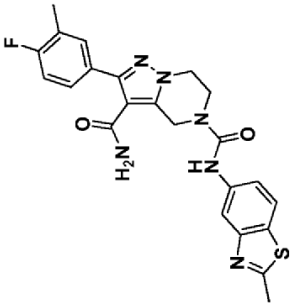
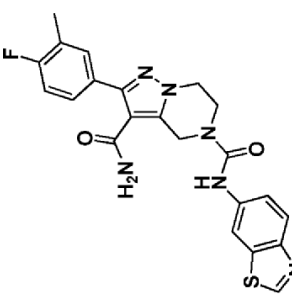
10 A una solución en agitación del intermedio **239B** (30 mg, 0,109 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió (4-ciano-3-metilfenil)carbamato de fenilo (41,4 mg, 0,164 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y un producto sólido se separó, se aisló y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto **239** en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 48 %). Los tiempos de retención de la HPLC son 8,47 min. y 8,96 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): $m/z = 433$ $[M+H]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,30 (s a, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 6,91 (s a, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,40 - 2,47 (m, 3H), 2,27 (d, $J = 1,51$ Hz, 3H).

15

Los compuestos mostrados en la tabla 11 se han preparado de forma similar a la del compuesto **239** por reacción del intermedio **239B** con los respectivos fenilcarbamatos de anilinas o con isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ*.

20

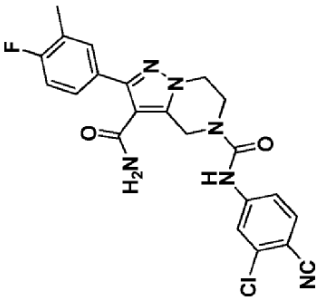
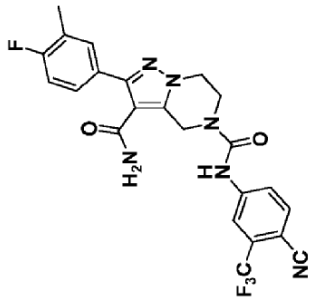
Tabla 11

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
240		2-(4-fluoro-3-metilfenil)-N ⁵ -(2-metilbenzo[d]fiazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	465,0	1,30	E
241		N ⁵ -(benzo[d]fiazol-6-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	451,0	1,20	E

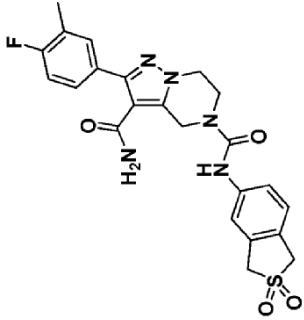
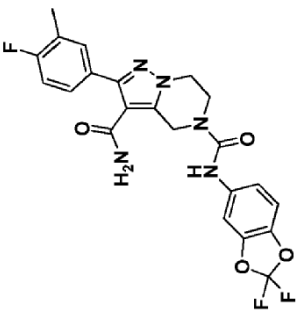
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
242		2-(4-fluoro-3-metilfenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	462,0	1,64	E
243		N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	437,0	1,42	E

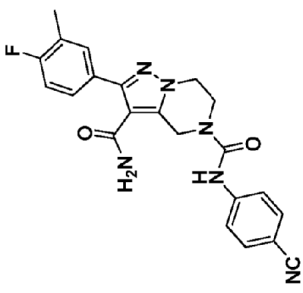
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
244		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	453	1,49	E
245		N ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	487,0	1,61	E

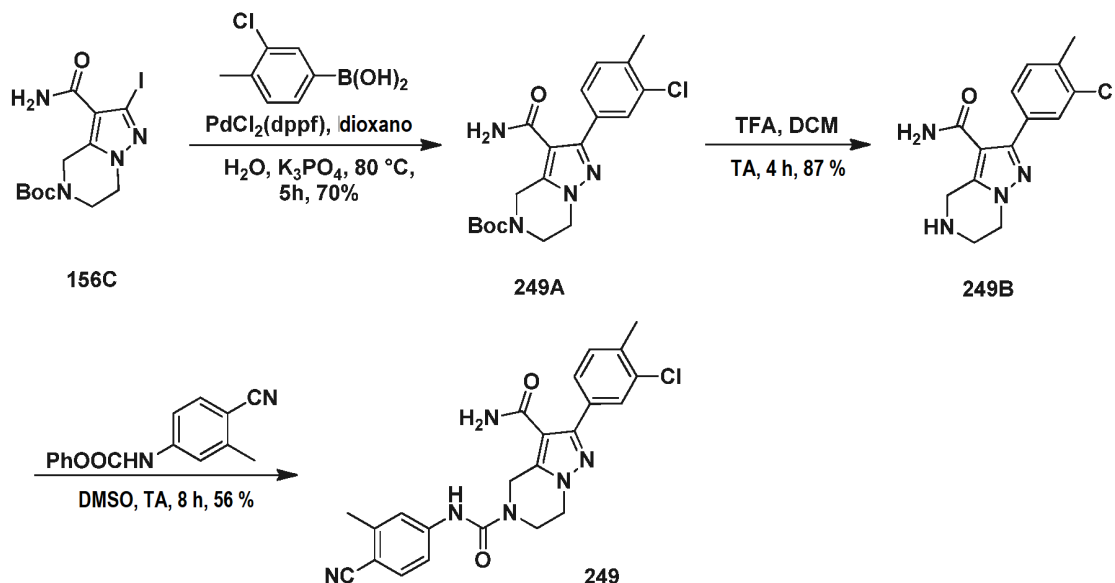
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
246		N ⁵ -(2,2-dióxido-1,3-dihidrobenczo[c]tiofen-5-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	484,0	1,13	E
247		N ⁵ -(2,2-diofluorobenczo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	474,0	1,60	E

(continuación)

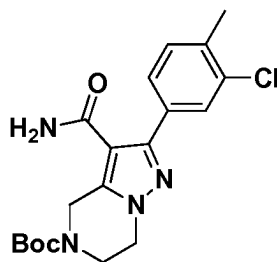
Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
248		N ⁵ -(4-cianofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	419,0	1,27	E

Esquema 12



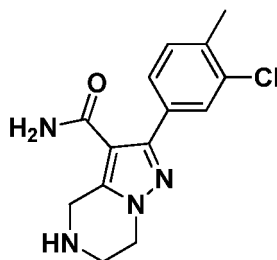
Intermedio **249A**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

5



A una solución del intermedio **156C** (1 g, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió ácido (3-cloro-4-metilfenil)borónico (0,652 g, 3,82 mmol), K_3PO_4 (1,624 g, 7,65 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. Se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,125 g, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con MeOH al 5 % en $CHCl_3$). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **249A** en forma de un sólido de color pardo pálido (0,68 g, 70 %). MS(ES): m/z = 391 $[M+1]^+$; RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

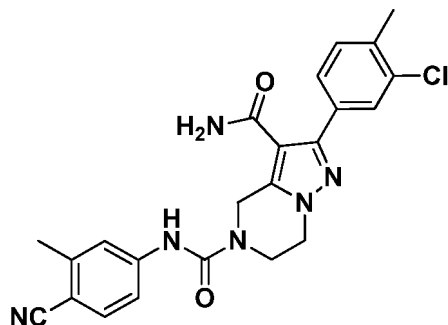
Intermedio **249B**: 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **249A** (680 mg, 1,740 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2,011 ml, 26,1 mmol) gota a gota a 0 °C y la solución resultante se calentó a TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se suspendió en una solución acuosa al 20 % de NaOH a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. El sólido separado se filtró y se secó para proporcionar el intermedio **249B** en forma de un sólido de color gris (450 mg, 87 %). MS(ES): m/z = 291 $[M+1]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H),

7,55 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 - 6,97 (m, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

5 Compuesto **249**: 2-(3-cloro-4-metilfenil)- N^5 -(4-ciano-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



10 A una solución en agitación del intermedio **249B** (30 mg, 0,103 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió le (4-ciano-3-metilfenil)carbamato de fenilo (31,2 mg, 0,124 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agitó vigorosamente durante 5 min y el producto en bruto separado se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **249** en forma de un sólido de color blanquecino (25,97 mg, 56 %). Tiempos de retención de la HPLC 8,79 min y 9,72 min. (Métodos B y A respectivamente). MS(ES): $m/z = 449$ [$M+1$] $^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 3H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,14 (s a, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 - 2,39 (m, 3H).

15

20 Los compuestos mostrados en la tabla 12 se han preparado de forma similar a la del compuesto **249** por reacción del intermedio **249B** con los respectivos fenilcarbamatos de anilinas o con isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ*.

Tabla 12

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] $^+$	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
250		2-(3-cloro-4-metilfenil)- N^5 -(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	490,0	1,73	E
251		2-(3-cloro-4-metilfenil)- N^5 -(2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	500,0	1,26	E

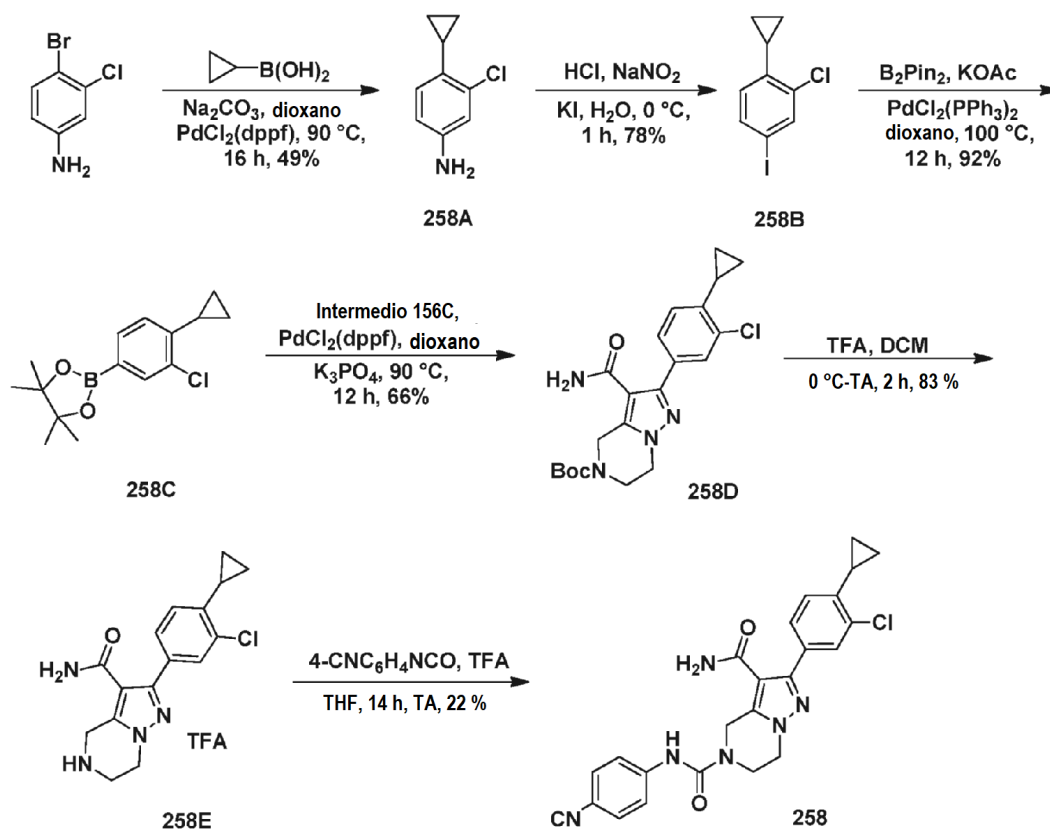
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
252		2-(3-cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> ⁵ -(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	481,0	1,42	E
253		2-(3-cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	503,0	1,73	E
254		<i>N</i> ⁵ -(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	467,0	1,34	E
255		2-(3-cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	453,0	1,56	E

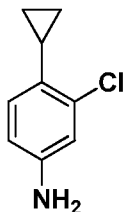
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
256		<i>N</i> ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	468,8	1,62	E
257		2-(3-cloro-4-metilfenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	478,0	1,76	E

Esquema 13

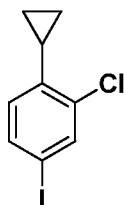


Intermedio **258A**: 3-cloro-4-ciclopropilanilina



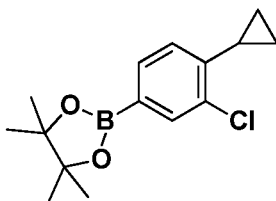
- 5 A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1,872 g, 21,80 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió Na_2CO_3 (4,62 g, 43,6 mmol) en agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 15 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,187 g, 1,453 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 70 % en hexanos).
- 10 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **258A** en forma de un semisólido incoloro (1,2 g, 49 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 - 6,60 (m, 1H), 6,43 (dd, J = 2,3; 8,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,90 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,53 - 0,48 (m, 2H).

- 15 Intermedio **258B**: 2-cloro-1-ciclopropil-4-yodobenceno



- A una solución de **258A** (1 g, 5,97 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se le añadió NaHCO_2 (0,453 g, 6,56 mmol) en agua (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min. Se añadió KI (1,981 g, 11,93 mmol) y la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante otros 15 min. La mezcla de reacción se calentó a TA y se extrajo con Et_2O (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada acuosa de NaHSO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **258B** en forma de un semisólido de color pardo (1,3 g, 78 %).
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,5; 8,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 2,09 (tt, J = 5,4, 8,4 Hz, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 2H), 0,72 - 0,66 (m, 2H).
- 25

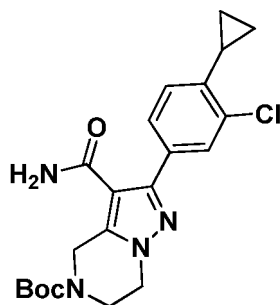
Intermedio **258C**: 2-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 30 A una solución del intermedio **258B** (1,3 g, 4,67 mmol) y bis(pinacolato) diboro (1,422 g, 5,60 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió KOAc (1,374 g, 14,00 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 gaseoso durante 15 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,197 g, 0,280 mmol) y mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 8 % en hexanos).
- 35 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **258C** en forma de un semisólido incoloro (1,2 g, 92 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,19 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 1,17 (s, 12H), 1,08 - 1,02 (m, 2H), 0,76 - 0,70 (m, 2H).

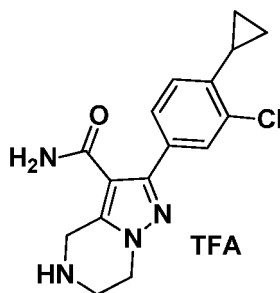
40

Intermedio **258D**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



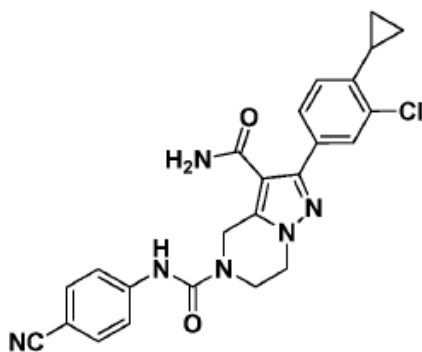
A una solución del intermedio **156C** (500 mg, 1,275 mmol) y **258C** (533 mg, 1,912 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió K_3PO_4 (812 mg, 3,82 mmol) en agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 15 min. Se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (62,5 mg, 0,076 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **258D** en forma de un sólido de color blanquecino (350 mg, 66 %). MS(ES): $m/z = 417,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,06 - 1,00 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).

Intermedio **258E**: Sal del TFA de la 2-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **258D** (350 mg, 0,840 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O para proporcionar la sal del TFA del intermedio **258E** en forma de un sólido de color blanquecino (300 mg, 83 %). MS(ES): $m/z = 317,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,43 (s a, 1H), 7,68 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,7; 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H).

Compuesto **258**: 2-(3-cloro-4-ciclopropilfenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida

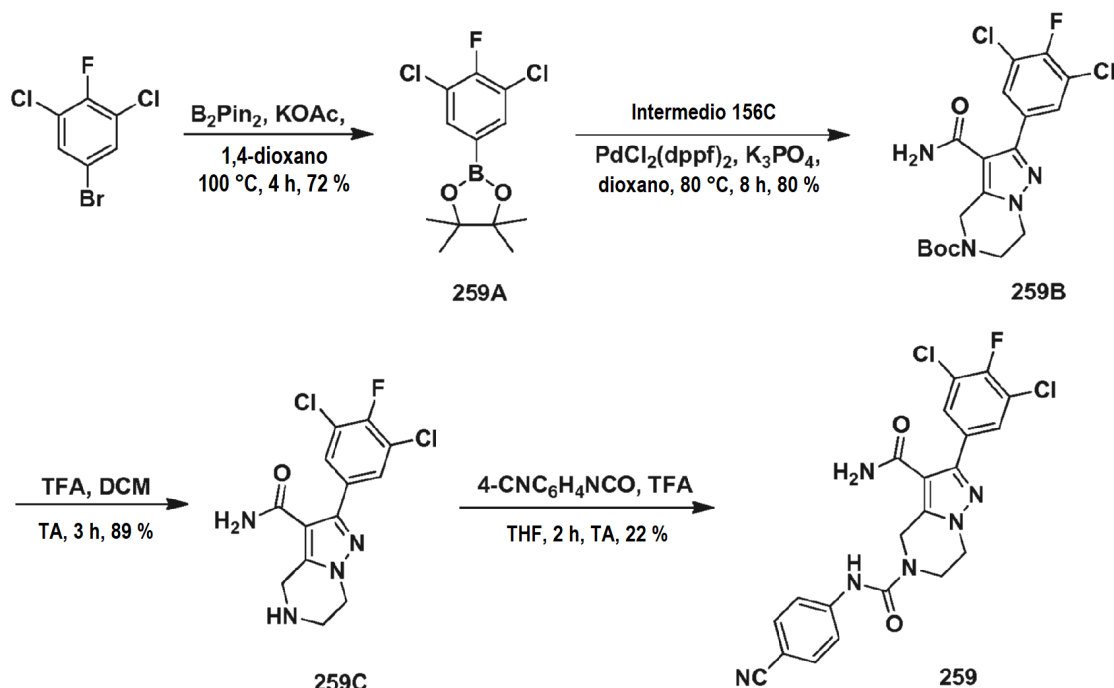


A una solución del intermedio **258E** (80 mg, 0,186 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TEA (0,259 ml, 1,857 mmol) y la

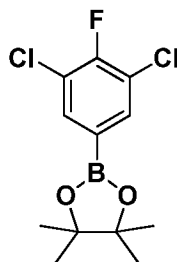
solución resultante se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (26,8 mg, 0,186 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **258** en forma de un sólido de color blanquecino (0,02 g, 22 %). Tiempos de retención de la HPLC 1,571 min. y 1,556 min. (Métodos J y K respectivamente). MS(ES): m/z = 461,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,39 (s, 1H), 7,62 - 7,80 (m, 5H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,17 (ddd, *J* = 13,55, 8,28, 5,27 Hz, 1H), 0,93 - 1,10 (m, 2H), 0,66 - 0,82 (m, 2H).

10

Esquema 14



Intermedio **259A**: 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

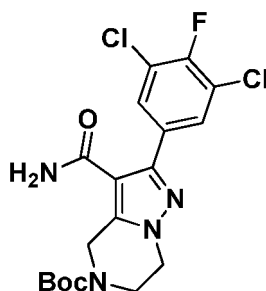


15

A una solución en agitación de 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluorobenceno (1,5 g, 6,15 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió B_2Pin_2 (2,343 g, 9,23 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,301 g, 0,369 mmol), KOAc (1,509 g, 15,38 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 3 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **259A** en forma de un aceite incoloro (1,3 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,71 (d, *J* = 6,53 Hz, 2H), 1,29 - 1,32 (m, 12H).

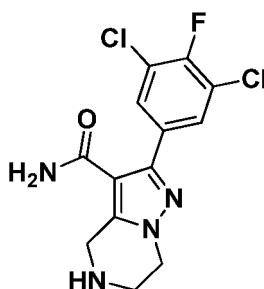
25

Intermedio **259B**: 3-carbamoyl-2-(3,5-dichloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



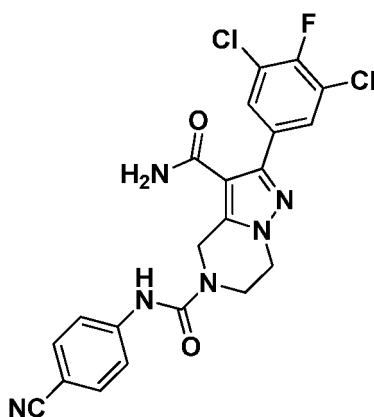
A una suspensión en agitación del intermedio **156C** (1,2 g, 3,06 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió el intermedio **259A** (1,335 g, 4,59 mmol), K_3PO_4 (1,948 g, 9,18 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Se añadió $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,150 g, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **259B** en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 80 %). MS(ES): $m/z = 429 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 6,53$ Hz, 2H), 7,35 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio **259C**: 2-(3,5-dichloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **259B** (1,1 g, 2,56 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (10 ml, 130 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio **259C** en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, 89 %). MS(ES): $m/z = 329 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,89 (d, $J = 6,53$ Hz, 2H), 7,27 (s a, 2H), 3,95 - 4,13 (m, 4H), 3,13 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 2,68 (s a, 1H).

Compuesto **259**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,5-dichloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **259C** (0,1 g, 0,304 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TEA (0,085 ml, 0,608 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,053 g, 0,365 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **259** en forma de un sólido de color blanquecino (0,02 g, 22 %). Tiempos de retención de HPLC 10,01 min. y 9,05 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): m/z = 473 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,53 Hz, 2H), 7,63 - 7,76 (m, 4H), 7,26 - 7,51 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,52 Hz, 2H).

Los compuestos mostrados en la tabla **13** se han preparado de forma similar al compuesto **259** mediante acoplamiento del intermedio **259C** con diversos isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ* a partir de las respectivas anilinas.

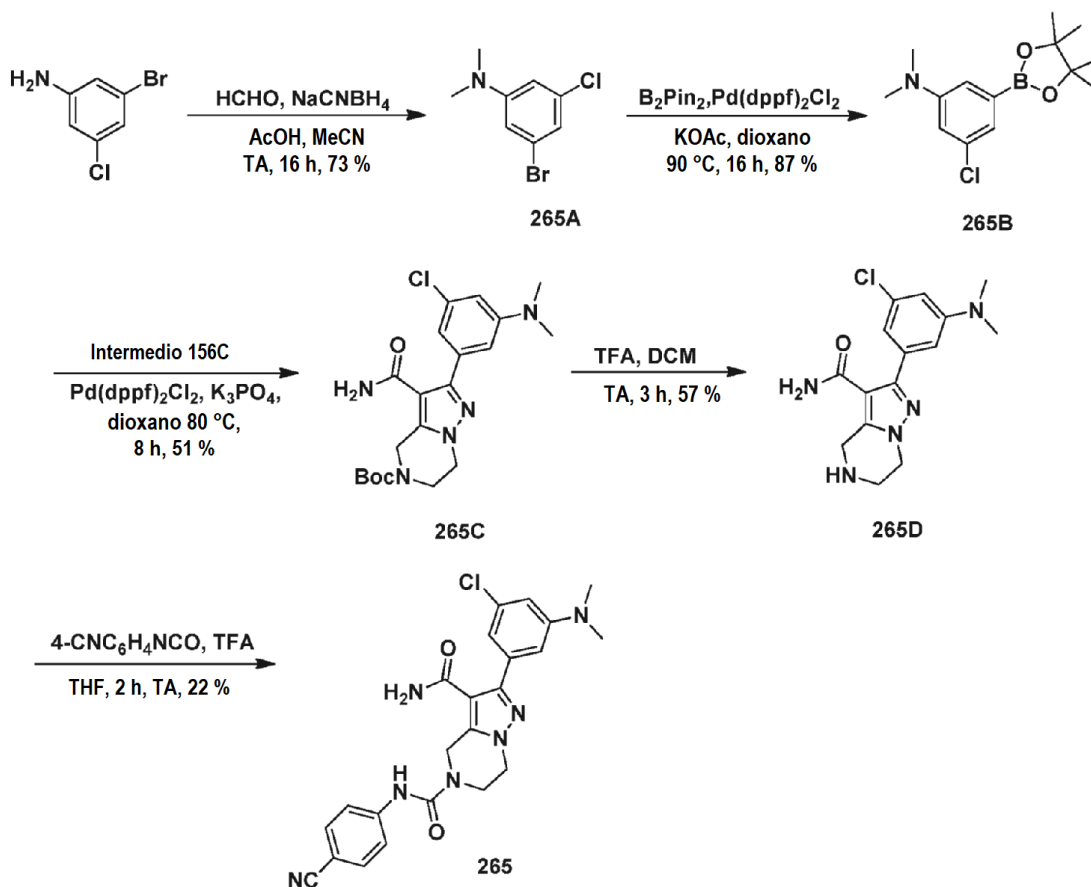
Tabla 13

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
260		2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-ajpirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	486	10,44	A
261		2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-ajpirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	518 [M+H]	11,006 12,208	B A
262		2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-ajpirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	518,0	10,48 11,39	B A

(continuación)

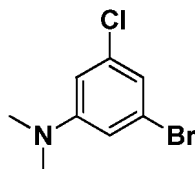
Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
263		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	507	1,669 1,769	E L
264		N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	492	1,602 1,707	E L

Esquema 15



Intermedio 265A: 3-bromo-5-cloro-N,N-dimetilanilina

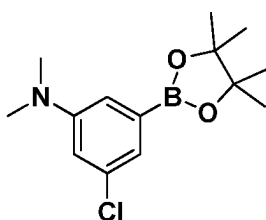
5



A una solución en agitación de 3-bromo-5-cloroanilina (0,3 g, 1,453 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se le añadió solución acuosa al 37 % de formaldehído (1,082 ml, 14,53 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (0,274 g, 4,36 mmol) a TA. Se añadió ácido acético (0,3 ml, 5,24 mmol) durante un periodo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **265A** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,25 g, 73 %). RMN ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,83 (t, $J = 1,70$ Hz, 1H), 6,68 - 6,72 (m, 1H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 2,96 (s, 6H).

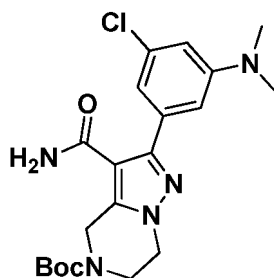
Intermedio **265B**: 3-cloro-N,N-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

20



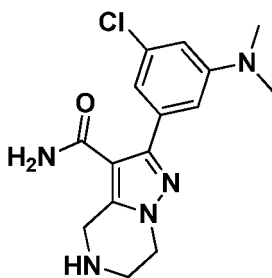
A una solución en agitación del intermedio **265A** (0,25 g, 1,066 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió B₂Pin₂ (0,677 g, 2,67 mmol), KOAc (0,262 g, 2,67 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (0,052 g, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 2 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **265B** en forma de un sólido de color blanquecino (0,26 g, 87 %). MS(ES): *m/z* = 200 [M-82]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,11 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,31 - 1,35 (m, 12H).

Intermedio **265C**: 3-carbamoi-2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



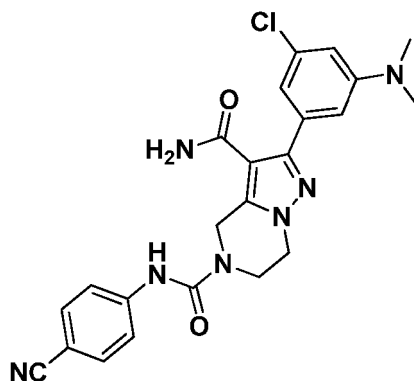
A una suspensión en agitación del intermedio **156C** (1,0 g, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le añadió el intermedio **265B** (1,077 g, 3,82 mmol), K₃PO₄ (1,624 g, 7,65 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,125 g, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con MeOH al 1 % en cloroformo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **265C** en forma de un sólido de color pardo (0,55 g, 51 %). MS(ES): *m/z* = 420 [M+H]⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,26 - 7,35 (m, 1H), 6,87 - 7,01 (m, 3H), 6,71 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio **265D**: 2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida



A una solución del intermedio **265C** (0,55 g, 1,310 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,027 ml, 26,3 mmol) gota a gota a 0 °C y la solución resultante se calentó a TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y al producto en bruto se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. El sólido separado se filtró y se secó para proporcionar el intermedio **265D** en forma de un sólido de color pardo (0,24 g, 57 %). MS(ES): *m/z* = 320 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,20 (s a, 1H), 6,86 - 7,04 (m, 3H), 6,68 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 4H), 3,12 (d, *J* = 4,02 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,50 (s a, 1H).

Compuesto **265**: 2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



El compuesto **265** se sintetizó a partir del intermedio **265D** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **259**. Tiempos de retención de HPLC 8,19 min. y 8,53 min. (Métodos A y B respectivamente). MS(ES): $m/z = 464$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,41 (s, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 4H), 7,37 (s a, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 3H), 6,72 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,06 -3,94 (m, 2H), 3,01 -2,86 (s, 6H).

Los compuestos mostrados en la tabla **14** se han preparado de forma similar al compuesto **265** mediante acoplamiento del intermedio **265D** con diversos isocianatos fácilmente disponibles o generados *in-situ* a partir de las respectivas anilinas.

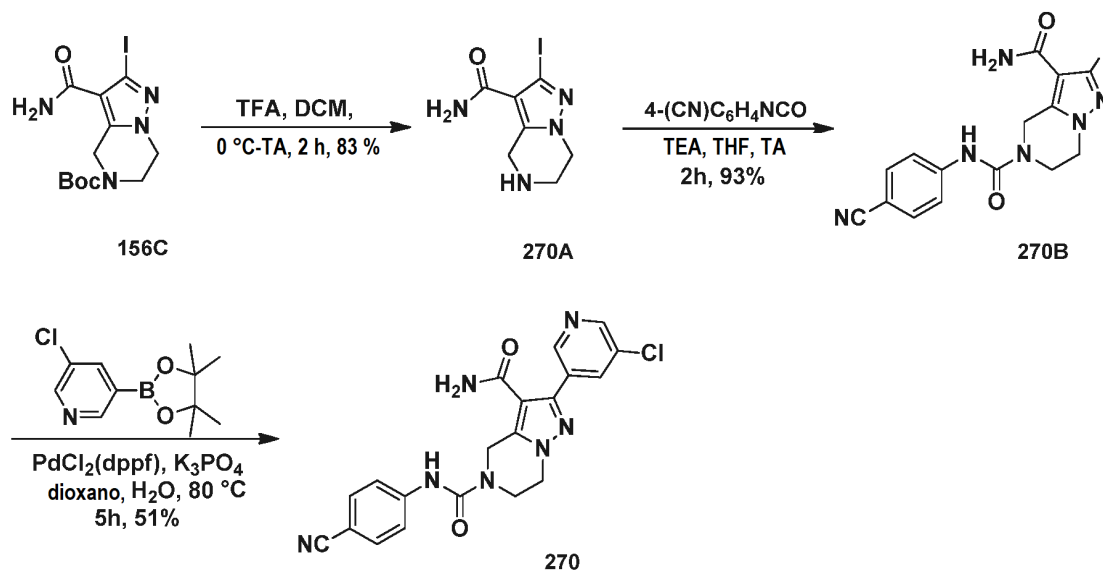
Tabla 14

Ej. n.º	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min)	Métodos de HPLC
266		2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	532	10,286	A
				9,755	B
267		2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	478	9,349	A
				8,940	B

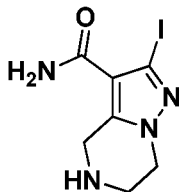
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min)	Métodos de HPLC
268		<i>N</i> ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	498	9,913 9,452	A B
269		2-(3-cloro-5-(dimetilamino)fenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	482	9,557 9,132	A B

Esquema 16 (referencia)

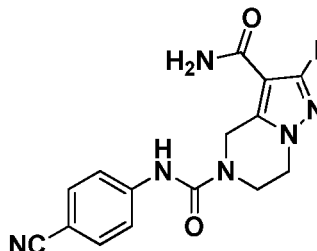


Intermedio **270A**: 2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida



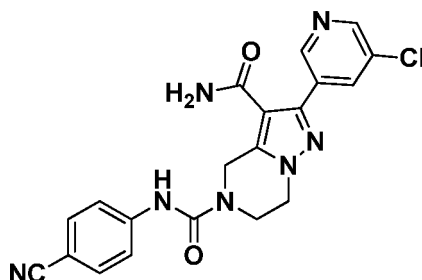
- 5 A una solución en agitación del intermedio **156C** (1,500 g, 3,82 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (8 ml) lentamente a TA y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa al 10 % de NaOH y el sólido formado se filtró a través de un embudo Buchner, se secó al vacío para proporcionar el intermedio **270A** (0,95 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ES): m/z = 293 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,06 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

Intermedio **270B**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 15 A una solución del intermedio **270A** (2,5 g, 6,16 mmol) en THF (100 ml) se le añadió 4-cianofenilisocianato (1,065 g, 7,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se trituró con éter dietílico (3 x 50 ml). El sólido se filtró a través de un embudo Buchner y se aclaró con hexano para proporcionar el intermedio **270B** en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 93 %). MS(ES): m/z = 437 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,36 (s, 1H), 7,59 - 7,77 (m, 4H), 7,43 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 5,52 Hz, 2H).

- 25 Compuesto **270** (referencia): 2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 30 A una solución del intermedio **270B** (40 mg, 0,092 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (32,9 mg, 0,138 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió K₃PO₄ (58,4 mg, 0,275 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,49 mg, 5,50 μ mol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **270** en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 51 %). Los tiempos de retención de la HPLC son 7,01 min. y 6,85 min. (Métodos A y B). MS(ES): m/z = 422 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 2,01 Hz, 1H), 7,71 (c, J = 9,04 Hz, 4H), 7,37 (s a, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,29 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,27 Hz, 2H).

- 40 Los compuestos mostrados en la tabla 15 se han preparado de forma similar a la del compuesto 270 mediante acoplamiento de Suzuki del intermedio 270B con diversos ácidos borónicos fácilmente disponibles.

Tabla 15

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
271		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	415,2	7,85 7,88	B A
272		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(2,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	454,8	1,33	E
273		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	456	9,881 9,179	A B
275		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	415,0	1,36	E
278		2-(5-cloro-2-metoxifenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	451,0	1,26	E

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
279		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-(dimetilamino)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	430,0	1,23	E
280		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	435,0	1,17	E
281		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-(metiltio)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	433,0	1,26	E
282		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3,4-dimetilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	415,0	1,35	E
284		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	471,0	1,45	E

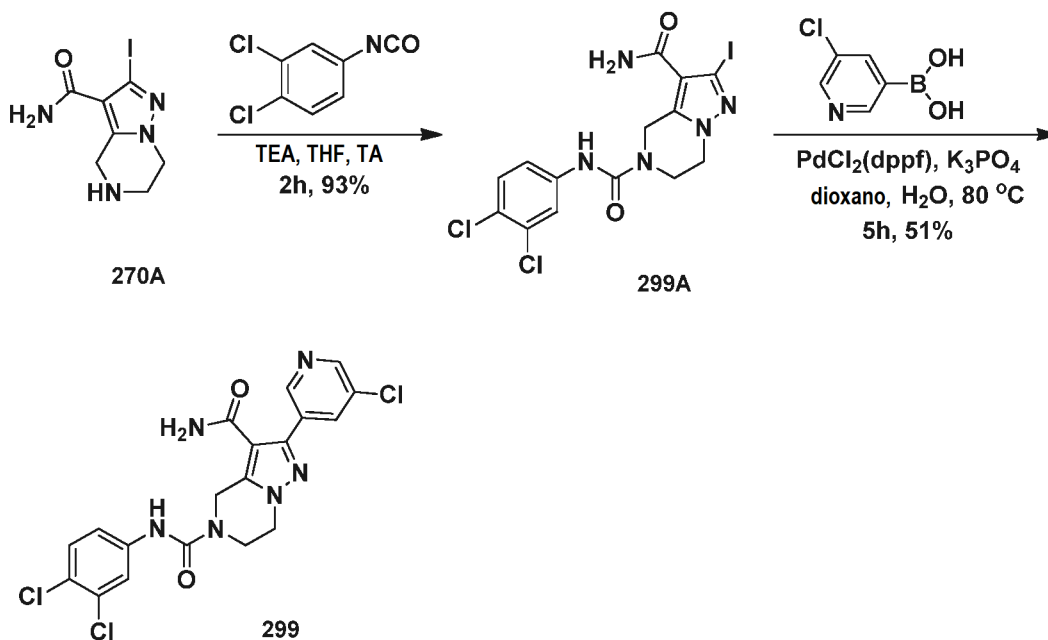
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
285		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	435,0	1,22	E
286		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	482,0	0,93	E
287		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(2,3-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	454,8	1,30	E
288		2-(3-acetamidofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	444,0	0,90	E
289		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(m-tolil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	401,0	1,22	E

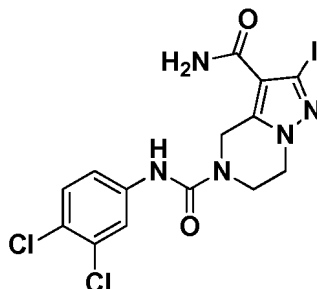
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
290		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	481,8	0,92	E
291		<i>N</i> ⁵ -(4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	423,0	1,22	E

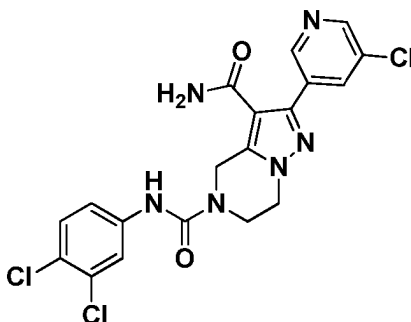
Esquema 19 (referencia)



Intermedio **299A**: *N*⁵-(3,4-diclorofenil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 5 A una solución del intermedio 270A (350 mg, 1,198 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TEA (0,501 ml, 3,59 mmol), 1,2-dicloro-4-isocianatobenceno (270 mg, 1,438 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se trituró con éter dietílico (3 x 50 ml) y el sólido se
- 10 filtró a través de un embudo Buchner y se aclaró con hexano para proporcionar el intermedio 299A en forma de un sólido de color blanco (350 mg 59 %). MS(ES): *m/z* = 477,8 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 6,90 (s a, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H).
- 15 Compuesto **299** (referencia): 2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*⁵-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



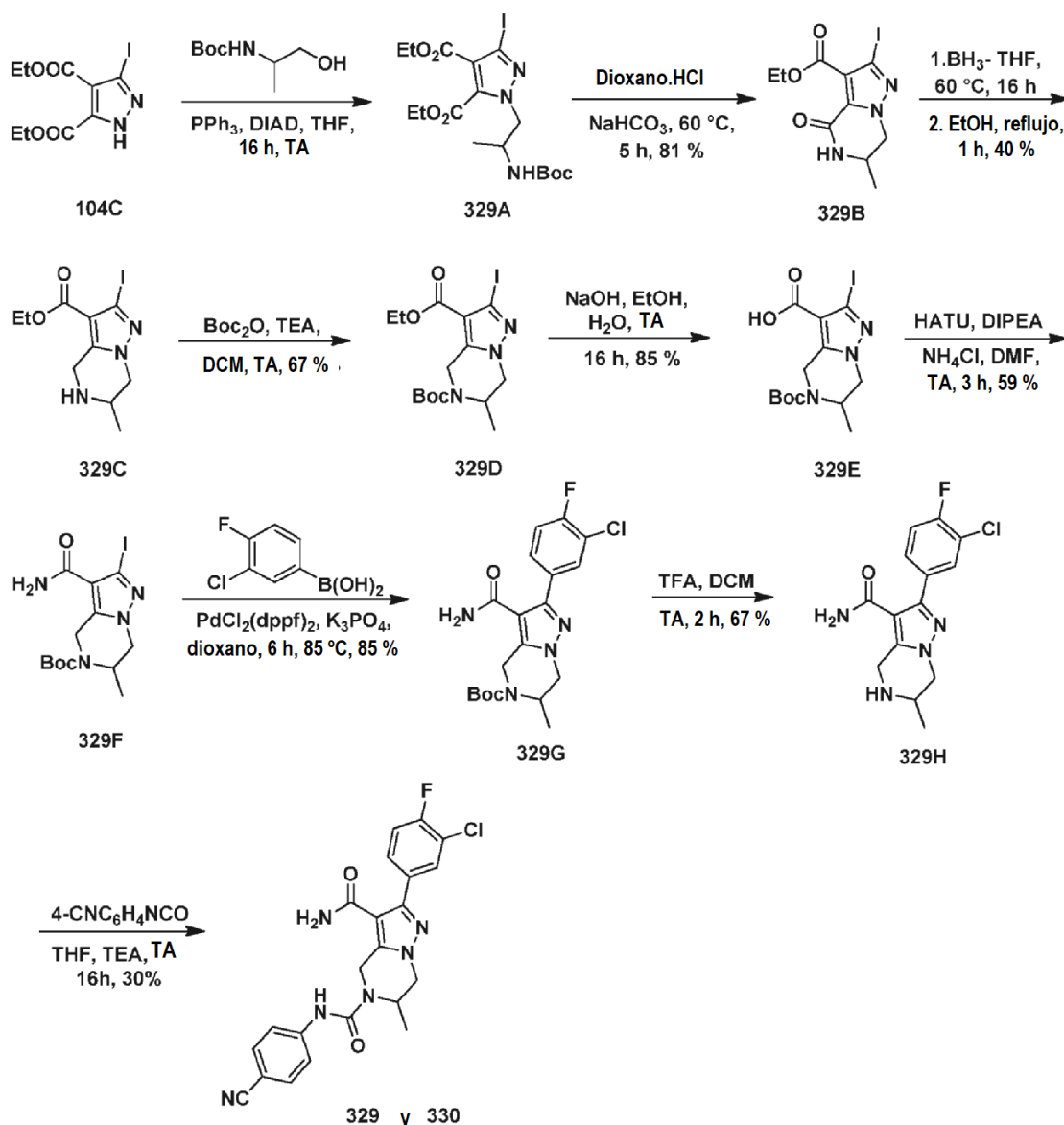
- 20 A una solución del intermedio **299A** (40 mg, 0,083 mmol), ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico (19,67 mg, 0,125 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió K₃PO₄ (53,1 mg, 0,250 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (3,4 mg, 4,17 μmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró
- 25 y el filtrado se concentró para proporcionar. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **299** en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 46 %). Los tiempos de retención de la HPLC son 1,357 min. y 1,365 min. (Métodos J y K respectivamente). MS(ES): *m/z* = 464,8 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,80 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 2,26 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 7,27 - 7,48 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,29 - 4,40 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H).

- 30 Los compuestos mostrados en la tabla 18 se han preparado de forma similar a la del compuesto de referencia **299** mediante acoplamiento del intermedio **299A** con diversos ácidos borónicos fácilmente disponibles.

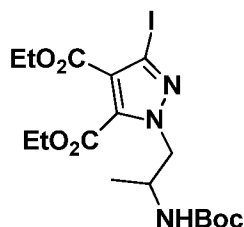
Tabla 18

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
300		2-(4-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	483	10,58 9,96	A B
301		2-(3-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)- <i>N</i> ⁵ -(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	513	10,72 10,19	A B
302		<i>N</i> ⁵ -(3,4-diclorofenil)-2-(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	498	11,42 10,82	A B
303		<i>N</i> ⁵ -(3,4-diclorofenil)-2-(3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	460	1,47 1,47	E L

Esquema 32



Intermedio **329A**: 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



5

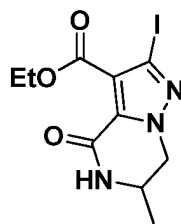
10

15

A una suspensión en agitación de PPh₃ (12,41 g, 47,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió DIAD (9,20 ml, 47,3 mmol) a -10 °C y se dejó en agitación a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió el intermedio **104C** (8,0 g, 23,66 mmol) en forma de una solución en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió otra vez a 0 °C y se añadió (1-hidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5,39 g, 30,8 mmol) en forma de una solución en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 15 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **329A** en forma de un líquido de color pardo (7,0 g) contaminado con impurezas derivadas de los reactivos de acoplamiento. MS(ES): *m/z* = 496 [M+H]⁺. El intermedio en bruto se llevó a

la siguiente etapa sin purificación adicional.

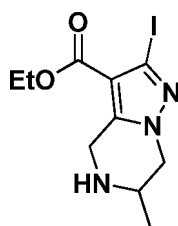
Intermedio **329B**: 2-yodo-6-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



5

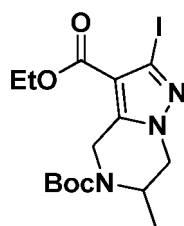
A una solución en agitación del intermedio **329A** (7,0 g, 14,13 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml, 100 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución de EtOAc se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se calentó en un ROTAVAPOR® a 60 °C durante 5 h. El producto sólido se lavó con éter para proporcionar el intermedio **329B** (4,0 g, 87 %). MS(ES): m/z = 350 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (s, 1H), 4,27 - 4,49 (m, 1H), 4,11 - 4,26 (m, 2H), 4,03 (d, J = 11,71 Hz, 2H), 1,06 - 1,39 (m, 6H).

15 Intermedio **329C**: 2-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



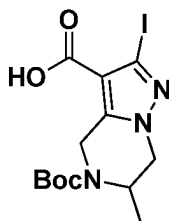
A una solución del intermedio **329B** (4,0 g, 11,46 mmol) en THF (40 ml) se le añadió BH₃·THF (40,1 ml, 80 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermedio **329C** (1,9 g, 40 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo claro. MS(ES): m/z = 336 [M+H]⁺. El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Intermedio **329D**: 3-etil2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo



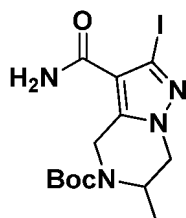
A una solución en agitación del intermedio **329C** (0,81 g, 2,417 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,404 ml, 2,90 mmol) seguido de Boc₂O (0,617 ml, 2,66 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. Esta se diluyó después con DCM (10 ml), se lavó con agua y salmuera. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 1 % en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **329D** en forma de un semisólido incoloro (0,7 g, 67 %). MS(ES): m/z = 435 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,07 (d, J = 18,57 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 18,57 Hz, 1H), 4,06 - 4,28 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,34 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

Intermedio **329E**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxílico



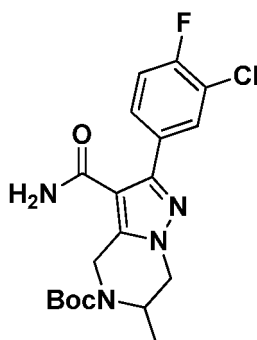
- 5 A una solución en agitación del intermedio **329D** (0,85 g, 1,953 mmol) en EtOH (2,0 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,391 g, 9,76 mmol) en agua (1,0 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó mediante la adición de una solución acuosa 1 N de HCl (5 ml) que se dejó en agitación durante 10 min. El precipitado generado se filtró y se secó para proporcionar el intermedio **329E** en forma de un sólido de color blanco (0,65 g, 82 %). MS(ES): m/z = 408 $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,05 (d, J = 18,89 Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,36 (d, J = 18,13 Hz, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 1H), 3,93 - 4,13 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,08 (t, J = 6,99 Hz, 3H).

Intermedio **329F**: 3-carbamoil-2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



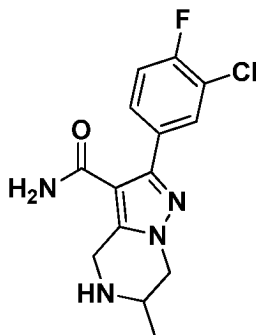
- 15 A una solución en agitación del intermedio **329E** (0,65 g, 1,596 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió NH₄Cl (0,427 g, 7,98 mmol), HATU (1,214 g, 3,19 mmol) y DIPEA (0,836 ml, 4,79 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h. Se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **329F** en forma de un líquido incoloro (0,38 g, 59 %). MS(ES): m/z = 407 $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,79 - 7,56 (m, 2H), 5,01 (d, J = 18,51 Hz, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 18,13 Hz, 1H), 3,96 - 4,20 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

Intermedio **329G**: 3-carbamoil-2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



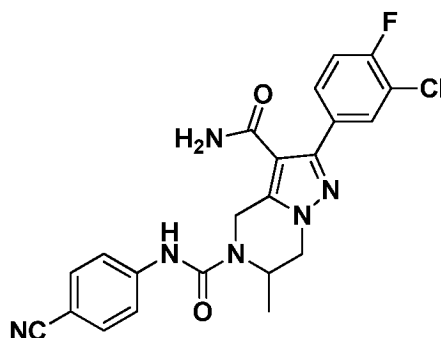
- 30 A una suspensión en agitación del intermedio **329F** (0,32 g, 0,788 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se le añadió ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,179 g, 1,024 mmol), K₃PO₄ (1,292 g, 2,58 mmol) y el contenido del matraz se purgó con N₂ durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,042 g, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA; se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **329G** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,27 g, 84 %). MS(ES): m/z = 408 $[M+H]^+$; NMR 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 - 7,92 (m, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,69, 4,91, 2,27 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 17,75 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 2H), 4,99 (d, J = 17,75 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,44 (d, J = 17,75 Hz, 1H), 4,08 - 4,28 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (s, 3H).

Intermedio **329H**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida, TFA



5 A una solución en agitación del intermedio **329G** (0,09 g, 0,220 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió TFA (0,017 ml, 0,220 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Esta se concentró después y el residuo se trituró con hexano para proporcionar el intermedio **329H** en forma de un sólido de color blanco (0,1 g). MS(ES): m/z = 308 ($M+H$)⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 4,71 (d, J = 16,06 Hz, 1H) 4,53 (dd, J = 13,55, 4,02 Hz, 2H), 3,90- 4,11 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,53 Hz, 3H).

10 Compuestos **329** y **330**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



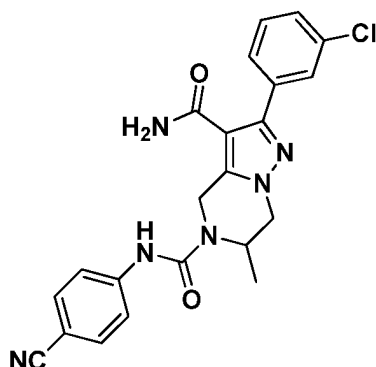
15 Los compuestos **329** y **330** se sintetizaron a partir del intermedio **329H** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **297**. Se separaron los isómeros individuales mediante purificación por SFC quiral (Columna: CHIRALCEL® OD-H (4,6 x 250) mm, 5 μ, Caudal 4 ml/min; Isocrática: 40 %, fase móvil B. Temperatura: ambiente a 264 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en metanol), Contrapresión: 98 bar (9800 kPa), diluyentes: metanol).

20 Compuesto **329**: (Tiempo transcurrido 2,52 min); MS(ES): m/z = 453 [$M+H$]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 9,24 min. y 8,72 min (Métodos A y B respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,33 (s, 1H), 7,84 - 7,98 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,25 - 7,50 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,86 - 5,00 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

25 Compuesto **330**: (Tiempo transcurrido 3,42 min); MS(ES): m/z = 453 [$M+H$]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 9,25 min. y 8,74 min (Métodos A y B respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,33 (s, 1H), 7,84 - 7,98 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 5H), 7,25 - 7,50 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,86 - 5,00 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

30 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 2H), 1,23 (s, 3H).

Compuestos **331** y **332**: 2-(3-clorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5

Los compuestos **331** y **332** se sintetizaron a partir del intermedio **329F** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **330** usando acoplamiento de Suzuki con ácido 3,4-dicloroborónico seguido de desprotección del grupo *N*-Boc y formación de urea con 4-isocianatobenzonitrilo. Se separaron los isómeros individuales mediante purificación por SFC quiral (Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6) mm, 5 μ, Caudal 3 ml/min; Isocrática: 40 % fase móvil B. Temperatura: ambiente a 264 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en IPA), Contrapresión: 100 bar (10000 kPa), diluyentes: isopropanol).

10

Compuesto **331**: (Tiempo transcurrido 3,94 min); MS(ES): *m/z* = 435 [M+H]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 8,66 min. y 9,26 min (Métodos B y M respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,33 (s, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 6H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,91 - 4,99 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,18 - 4,33 (m, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 3H).

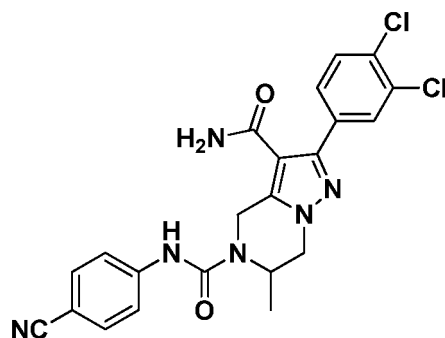
15

Compuesto **332**: (Tiempo transcurrido 11,35 min); MS(ES): *m/z* = 435 [M+H]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 8,66 min y 9,26 min (Métodos B y M respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,33 (s, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 6H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,91 - 4,99 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,18 - 4,33 (m, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 3H).

20

Compuestos **333** y **334**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

25



Los compuestos **333** y **334** se sintetizaron a partir del intermedio **329F** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **330** usando acoplamiento de Suzuki con ácido 3,4-dicloroborónico seguido de desprotección del grupo *N*-Boc y formación de urea con 4-isocianatobenzonitrilo. Se separaron los isómeros individuales mediante separación por SFC quiral (Columna: CHIRALCEL® OJH (250 x 4,6) mm, 5 μ, Caudal 3 ml/min; Isocrática: 30 % fase móvil B. Temperatura: ambiente a 263 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en metanol), Contrapresión: 100 bar (10000 kPa), diluyentes: metanol).

30

Compuesto **333**: (Tiempo transcurrido 3,53 min); MS(ES): *m/z* = 469 [M+H]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 9,27 min. y 10,05 min (Métodos B y A respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 6H), 7,42 (s a, 2H), 5,24 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,88 - 5,00 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,12 - 4,32 (m, 2H), 1,18 - 1,24 (m, 3H).

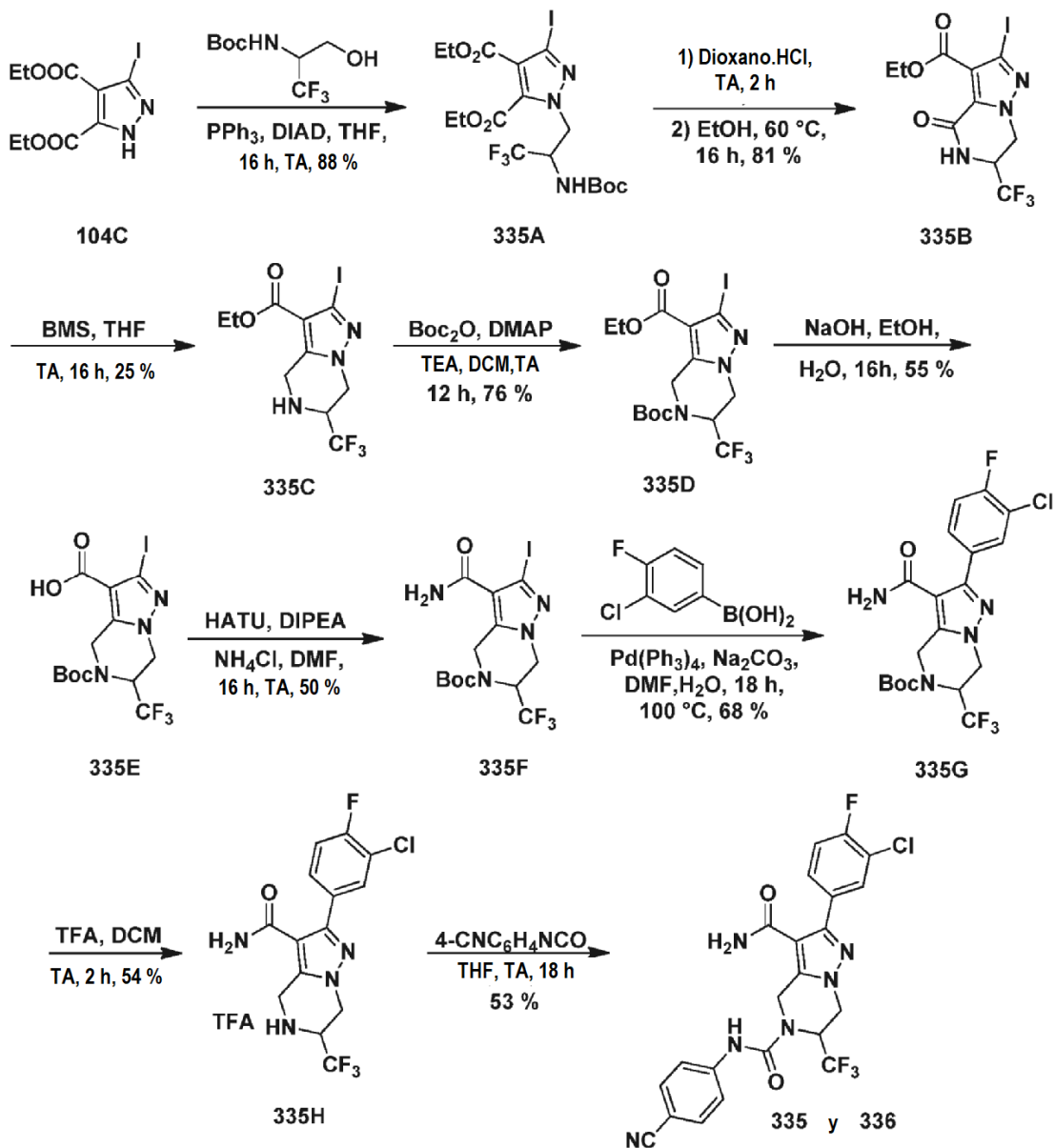
35

Compuesto **334**: (Tiempo transcurrido 4,15 min); MS(ES): *m/z* = 469 [M+H]⁺. Tiempos de retención de la HPLC 9,27 min. y 10,05 min (Métodos B y A respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,95 (d,

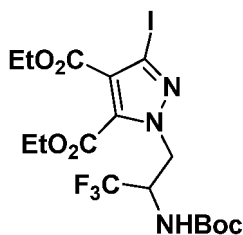
40

$J = 2,01$ Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 6H), 7,42 (s a, 2H), 5,24 (d, $J = 17,57$ Hz, 1H), 4,88 - 5,00 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 17,57$ Hz, 1H), 4,12 - 4,32 (m, 2H), 1,18 - 1,24 (m, 3H).

Esquema 33



Intermedio **335A**: 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

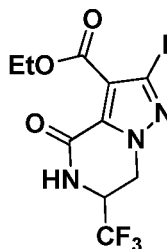


A una solución en agitación de PPh₃ (3,10 g, 11,83 mmol) en THF (50 ml) se le añadió DIAD (2,300 ml, 11,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición del intermedio **104C** (2 g, 5,92 mmol) en THF (10 ml), que se dejó en agitación durante 15 min. Después se añadió una solución de (1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,763 g, 7,69 mmol) en THF (10 ml) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla

de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio

5 **335A** (3 g, 88 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,94 - 7,84 (m, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 3H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,30 - 1,25 (m, 6H).

Intermedio **335B**: 2-yodo-4-oxo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



10

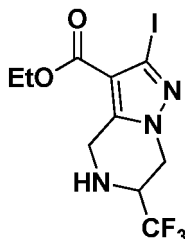
El intermedio **335A** (3 g, 5,46 mmol) se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con una solución ac. de NaHCO₃, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se

15

disolvió en EtOH (25 ml) y se agitó a 60 °C durante 16 h. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se agitó con hexanos durante 15 min. El sólido triturado se filtró y se secó para proporcionar el intermedio

20

Intermedio **335C**: 2-yodo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



25

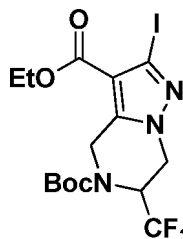
A una solución en agitación del intermedio **335B** (0,1 g, 0,248 mmol) en THF (1 ml) se le añadió complejo BH₃DMS (0,236 ml, 2,481 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se inactivó con metanol (1 ml) y se agitó durante 15 min a TA. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se

30

combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **335C** en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 25 %). MS(ES): -m/z = 390,4 [M+H]⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,22 (c, J = 7,4 Hz, 3H), 4,12 - 4,00 (m, 3H), 1,33 - 1,26 (m, 3H).

35

Intermedio **335D**: 3-etil-2-yodo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo

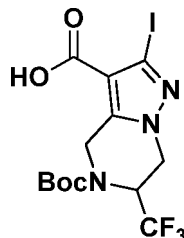


40

A una solución en agitación del intermedio **335C** (0,025 g, 0,064 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (0,027 ml, 0,193 mmol) y DMAP (0,785 mg, 6,42 μmol), seguido de Boc₂O (0,018 ml, 0,077 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se

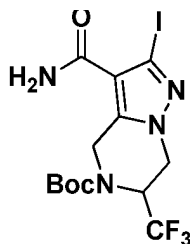
purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **335D** en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 76 %). MS(ES): m/z = 490,4 $[M+H]^+$; NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,55 - 5,38 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,54 (s a, 3H), 4,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Intermedio **335E**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxílico



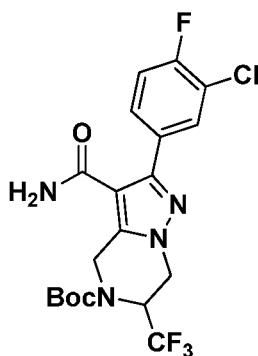
A una solución del intermedio **335D** (0,22 g, 0,450 mmol) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió NaOH (0,036 g, 0,899 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del producto en bruto se ajustó a 2 con una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **335E** en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 55 %). MS(ES): m/z = 462,4 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,4 (a, s., 1H), 5,55 - 5,38 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio **335F**: 3-carbamoil-2-yodo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **335E** (0,12 g, 0,260 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NH_4Cl (0,028 g, 0,520 mmol), HATU (0,099 g, 0,260 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,781 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 3 % en $CHCl_3$). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **335F** en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 50 %). MS(ES): m/z = 460,9 $[M+H]^+$.

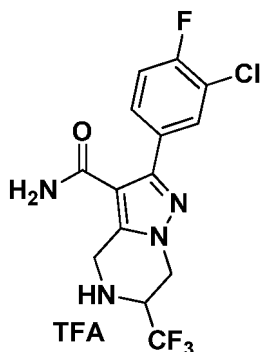
Intermedio **335G**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



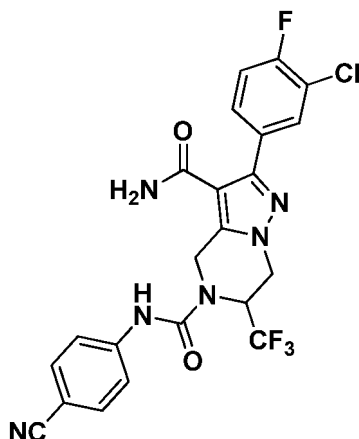
A una solución del intermedio **335F** (0,35 g, 0,761 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,215 g, 0,837 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió una solución de Na_2CO_3 (0,242 g, 2,282 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla

de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,044 g, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 5 % en CHCl_3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **335G** en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 68 %). MS(ES): $m/z = 464,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 2H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

- 10 Intermedio **335H**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida. TFA



- 15 A una solución del intermedio **335G** (0,3 g, 0,648 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,499 ml, 6,48 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio **335H** en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 54 %). MS(ES): $m/z = 363,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- 20 Compuestos **335** y **336**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(4-cianofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida

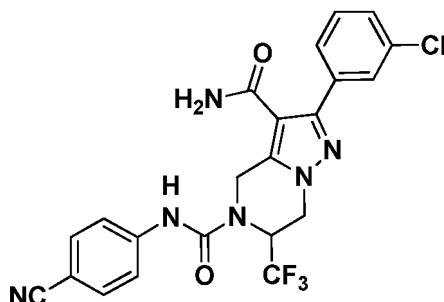


- 25 Los compuestos **335** y **336** se sintetizaron a partir del intermedio **335H** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **297**. Se separaron los isómeros individuales mediante purificación por SFC quiral (Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6) mm, 5 μ , Caudal 3 ml/min; Isocrática: 30 % fase móvil B. Temperatura: ambiente a 267 nm (fase móvil A: CO_2 , Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en metanol), Contrapresión: 100 bar (10000 kPa), diluyentes: metanol).

- 30 Compuestos **335** (19 mg, 24 %); (Tiempo transcurrido 2,65 min); MS(ES): $m/z = 507,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,64 - 7,73 (m, 3H), 7,41 - 7,52 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,35 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 18,57$ Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H).

- 35 Compuesto **336** (23 mg, 29 %); (Tiempo transcurrido 5,43 min); MS(ES): $m/z = 507,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,64 - 7,73 (m, 3H), 7,41 - 7,52 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,35 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 18,57$ Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H).

Compuestos **337** y **338**: 2-(3-clorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5

Los compuestos **337** y **338** se sintetizaron a partir del intermedio **335F** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **335** usando acoplamiento de Suzuki con ácido 3-cloroborónico seguido de desprotección del grupo *N*-Boc y formación de urea con 4-isocianatobenzonitrilo. Los isómeros individuales se separaron mediante SFC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6) mm, 5 μ, Caudal 3 ml/min; Isocrática: 40 % fase móvil B. Temperatura: ambiente a 267 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en metanol), Contrapresión: 100 bar (10000 kPa), diluyentes: metanol.

10

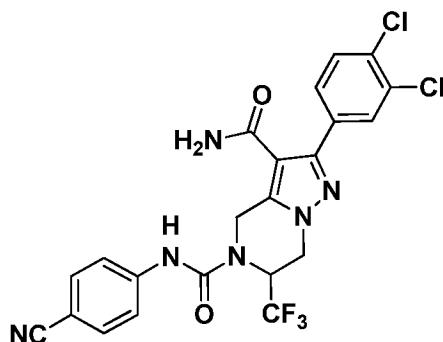
Compuesto **337**: (Tiempo transcurrido 1,65 min); MS(ES): *m/z* = 489,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 6H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (s a, 1H), 5,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H).

15

Compuesto **338**: (Tiempo transcurrido 5,11 min); MS(ES): *m/z* = 489,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 6H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (s a, 1H), 5,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H).

20

Compuestos **339** y **340**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



25

Los compuestos **339** y **340** se sintetizaron a partir del intermedio **335F** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **335** usando acoplamiento de Suzuki con ácido 3,4-dicloroborónico seguido de desprotección del grupo *N*-Boc y formación de urea con 4-isocianatobenzonitrilo. Los isómeros individuales se separaron mediante SFC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6) mm, 5 μ, Caudal 3 ml/min; Isocrática: 40 %; fase móvil B. Temperatura: ambiente a 267 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,3 % en metanol), Contrapresión: 100 bar (10000 kPa), diluyentes: metanol.

30

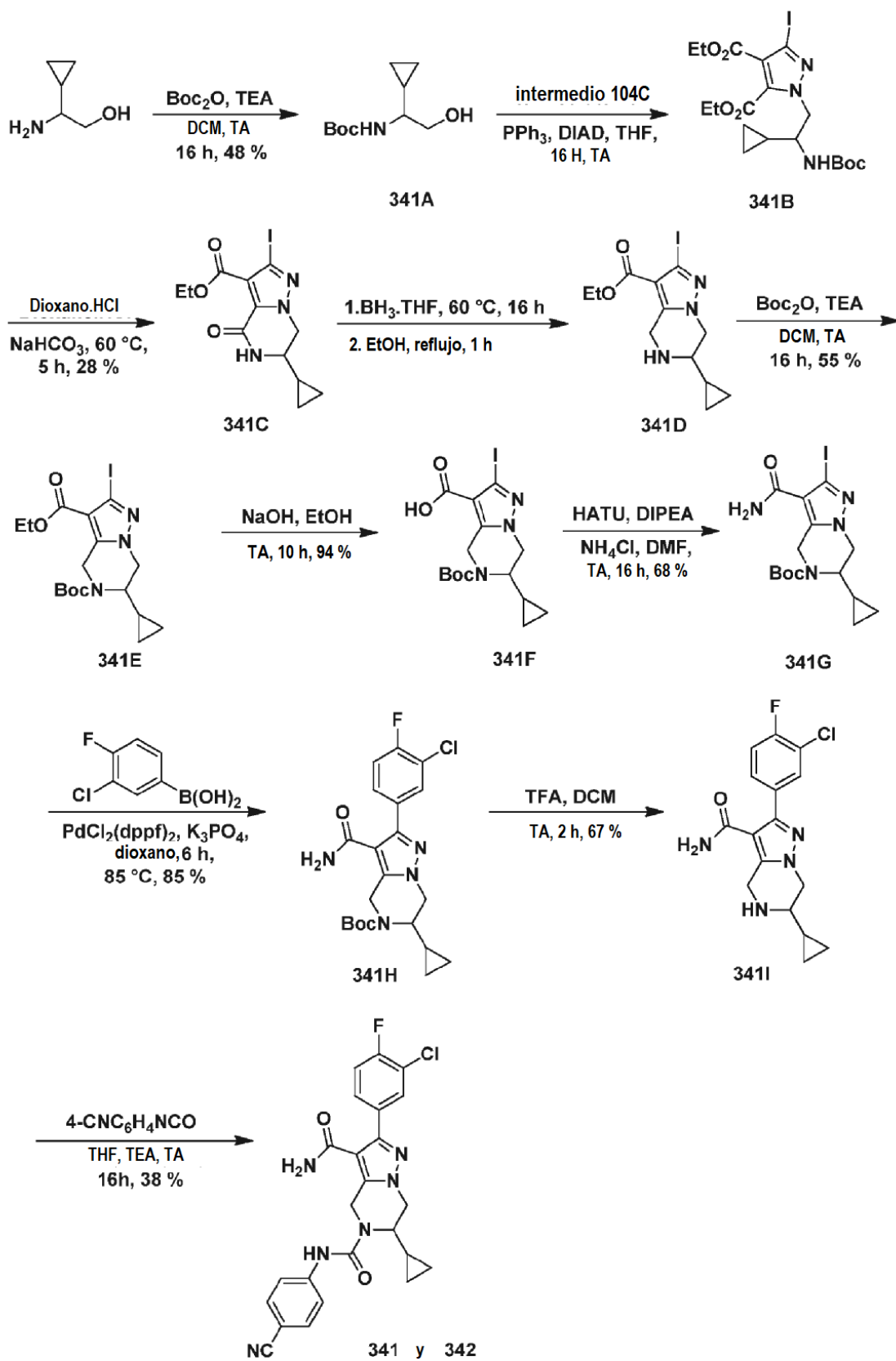
Compuesto **339**: (Tiempo transcurrido 1,79 min); MS(ES): *m/z* = 523,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 4H), 7,48 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 5,82 (s a, 1H), 5,34 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H).

35

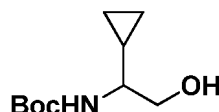
Compuesto **340**: (Tiempo transcurrido 3,38 min); MS(ES): *m/z* = 523,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 4H), 7,48 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 5,82 (s a, 1H), 5,34 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H).

40

Esquema 34

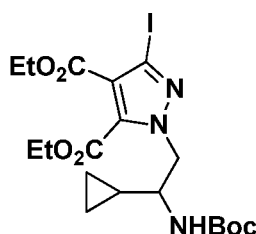


Intermedio **341A**: (1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo



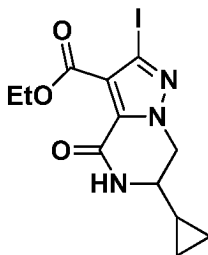
- 5 A una solución en agitación de (1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (6,5 g, 64,3 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TEA (10,75 ml, 77 mmol), seguido de Boc_2O (16,41 ml, 70,7 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **341A** en forma de un líquido incoloro (6,2 g, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,47 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,31 - 1,47 (m, 9H), 0,76 - 0,89 (m, 1H), 0,34 - 0,45 (m, 1H), 0,18 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,15 (m, 1H).

- 15 Intermedio **341B**: 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropiletil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



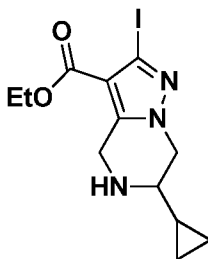
- 20 A una solución en agitación de PPh_3 (15,52 g, 59,2 mmol) en THF (40,0 ml) enfriada a -10°C se le añadió DIAD (11,50 ml, 59,2 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se añadió el intermedio **104C** (10 g, 29,6 mmol) en forma de una solución en THF (10 ml) a 0°C y se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución del intermedio **341A** (7,74 g, 38,5 mmol) en THF (10 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 15 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **341B** junto con impurezas derivadas de los reactivos de acoplamiento (8,01 g, 84 %); el material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Intermedio **341C**: 6-ciclopropil-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxilato de etilo



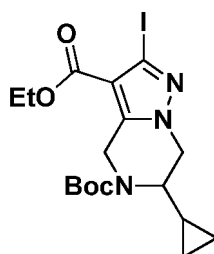
- 35 A una solución en agitación del intermedio **341B** (8,0 g, 15,34 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (40,0 ml, 160 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO_3 y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se calentó en un ROTAVAPOR® a 60°C durante 5 h. El producto sólido se trituroó con éter dietílico para proporcionar el intermedio **341C** en forma de un sólido de color blanquecino (1,6 g, 28 %). MS(ES): m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 13,22; 4,53 Hz, 1H), 4,17 - 4,33 (m, 3H), 3,15 (d, J = 9,07 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,90 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 0,40 - 0,54 (m, 2H), 0,20 - 0,37 (m, 2H).

Intermedio **341D**: 6-ciclopropil-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



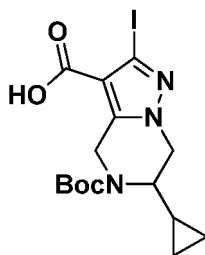
A una solución del intermedio **341C** (1,3 g, 3,47 mmol) en THF (10 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (6,06 ml, 12,13 mmol, 1 M en THF) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con etanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **341D** en bruto (1,2 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **341E**: 3-etil-6-ciclopropil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo



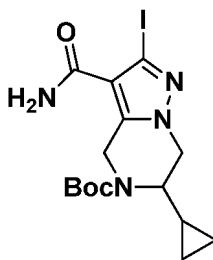
A una solución del intermedio **341D** (1,2 g, 3,32 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TEA (0,556 ml, 3,99 mmol), seguido de Boc_2O (0,849 ml, 3,65 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 25 % en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **341E** en forma de un semisólido incoloro (0,85 g, 55 %). MS(ES): m/z = 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,13 (d, J = 18,89 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 18,89 Hz, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 4H), 3,84 (s a, 1H), 1,38 - 1,47 (m, 9H), 1,31 (s, 3H), 0,84 - 0,96 (m, 1H), 0,46 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 0,38 (d, J = 4,91 Hz, 2H).

Intermedio **341F**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-6-ciclopropil-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxílico



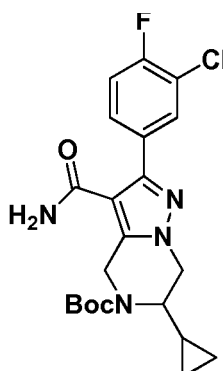
A una solución en agitación del intermedio **341E** (0,85 g, 1,843 mmol) en etanol (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió NaOH (0,369 g, 9,21 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de HCl 1 N, agua y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **341F** en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, 94 %). MS(ES): m/z = 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,6 (s a, 1H), 5,11 (d, J = 18,89 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 18,51 Hz, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,82 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,82 - 0,96 (m, 1H), 0,47 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 0,35 (dd, J = 6,80, 4,91 Hz, 2H).

Intermedio **341G**: 3-carbamoil-6-ciclopropil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



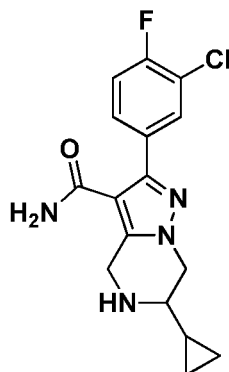
- 5 A una solución en agitación del intermedio **341F** (0,75 g, 1,731 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadió NH₄Cl (0,463 g, 8,66 mmol), HATU (1,316 g, 3,46 mmol) y DIPEA (1,512 ml, 8,66 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 65 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **341G** en forma de un líquido incoloro (0,51 g, 68 %). MS(ES): *m/z* = 433 [M+H]⁺; NMR ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,83 - 7,50 (m, 2H), 5,07 (d, *J* = 18,13 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 18,51 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 2,27 Hz, 2H), 3,84 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 9,82 Hz, 1H), 0,47 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 0,27 - 0,40 (m, 2H).

- 15 Intermedio **341H**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



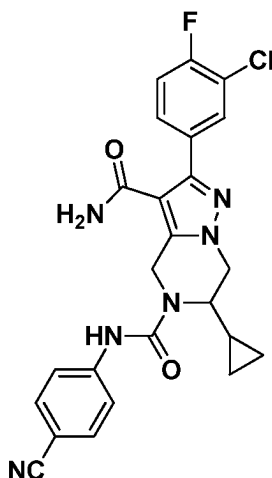
- 20 A una suspensión en agitación del intermedio **341G** (0,47 g, 1,087 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió K₃PO₄ (1,631 ml, 3,26 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,246 g, 1,414 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,053 g, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con MeOH al 2 % en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **341H** en forma de un sólido de color blanquecino (0,4 g, 85 %). MS(ES): *m/z* = 435 [M+H]⁺; NMR ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 9,07 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 17,37 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 17,37 Hz, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,89 (s a, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,87 - 1,05 (m, 1H), 0,31 - 0,55 (m, 4H).

Intermedio **341I**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida,



- 5 A una solución en agitación del intermedio **341H** (0,43 g, 0,989 mmol) en DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (4,0 ml, 51,9 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con DCM (10 ml) y se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **341I** forma de un sólido de color blanquecino (0,3 g, 67 %). MS(ES): *m/z* = 335 [M+H]⁺; NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,80 - 7,91 (m, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 1H), 7,02 - 7,29 (m, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 16,56 Hz, 1H), 3,68 - 3,81 (m, 2H), 2,40 (s a, 1H), 0,82 - 0,98 (m, 1H), 0,48 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 0,37 (d, *J* = 5,02 Hz, 2H).

- 15 Compuestos **341** y **342**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-*N*⁵-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

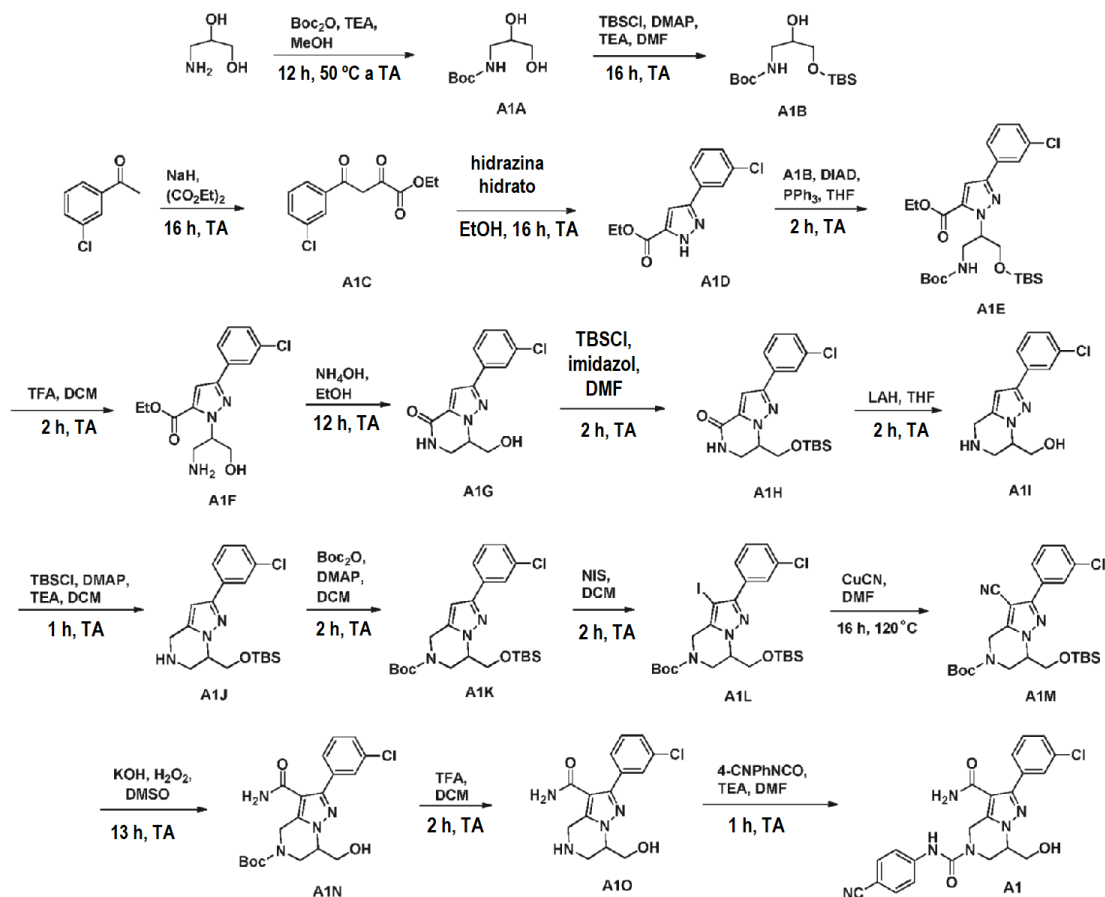


- 20 Los compuestos **341** y **342** se sintetizaron a partir del intermedio **341I** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del compuesto **297**. Se separaron los isómeros individuales mediante purificación por SFC quiral (Columna: CHIRALPAK® IC (4,6 x 250) mm, 5 μ, Caudal: 4 ml/min; Isocrática: 35 %; fase móvil B. Temperatura: ambiente a 267 nm (fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: dietilamina al 0,2 % en metanol).

- 25 Compuesto **341**: Transcurrido a 5,26 min; tiempos de retención de la HPLC 10,33 min. y 9,39 min. (Métodos M y B). MS(ES): *m/z* = 479 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,33 - 7,51 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 2,51 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 1,04- 1,15 (m, 1H), 0,35 - 0,61 (m, 4H).

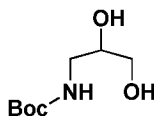
- 30 Compuesto **342**: Transcurrido a 9,02 min; tiempos de retención de la HPLC 10,33 min. y 9,39 min. (Métodos M y B). MS(ES): *m/z* = 479 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,33 - 7,51 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 2,51 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 1,04- 1,15 (m, 1H), 0,35 - 0,61 (m, 4H).

Esquema 38



Intermedio **A1A**: (2,3-dihidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo

5



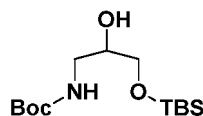
El intermedio anterior se sintetizó de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía de patente presentado en la publicación de Estados Unidos n.º 2006/69156 A1 (2006).

10

A una solución de 3-aminopropan-1,2-diol (10,0 g, 110 mmol) en MeOH (407 ml) se le añadió Boc₂O (35,9 g, 165 mmol) y TEA (55 ml, 395 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 min, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1A** (20,14 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,61 (s a, 1H), 4,63 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 3,31 -3,23 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,85 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

15

20 Intermedio **A1B**: (3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxipropil) carbamato de *tert*-butilo



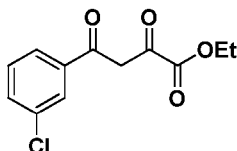
25

El intermedio anterior se sintetizó de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía de patente presentado en la publicación de Estados Unidos n.º 2003/187026 A1 (2003).

A una solución del intermedio **A1A** (20,14 g, 105 mmol) en DCM (168 ml) se le añadió TEA (17,62 ml, 126 mmol),

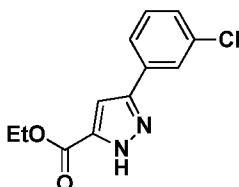
TBSCl (18,00 g, 116 mmol) y DMAP (0,515 g, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con un gradiente de 0 a 30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1B** (24,46 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,58 (s a, 1H), 4,69 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 3,55 -3,42 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,92 - 0,82 (m, 9H).

10 Intermedio **A1C**: 4-(3-clorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



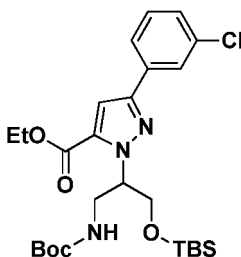
A una solución enfriada con hielo de 1-(3-clorofenil)etanova (16,79 ml, 129 mmol) y oxalato de dietilo (18,05 ml, 136 mmol) en DMF (78,0 ml) se le añadió, en porciones durante 30 min, NaH (6,09 g, 155 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 20 min. y después a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó a pH ~4-5 con HCl ac. 1 N. Después la mezcla se diluyó más con cantidades copiosas de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con un gradiente de 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1C** (27,1 g, 84 %) en forma de un sólido. MS(ES): *m/z* = 277,10 [M+Na]⁺; NMR ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,99 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (ddd, J= 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,43 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Intermedio **A1D**: 3-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



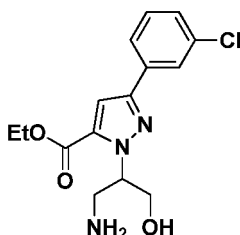
A una suspensión del intermedio **A1C** (14,57 g, 57,2 mmol) en EtOH (191 ml) se le añadió hidrazina hidrato (5,57 ml, 57,2 mmol, solución al 64 %) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se homogeneizó con el tiempo y después se eliminó un sólido por precipitación. El precipitado espeso se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con un poco de EtOH para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se evaporó a sequedad por rotación para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Se suspendió en una cantidad mínima de EtOH o MeCN y se eliminó por filtración para dar más producto. El proceso de evaporación por rotación del filtrado a sequedad y la suspensión del sólido resultante en EtOH o MeCN se repitió 2-3 veces más para proporcionar más producto de color blanco durante cada ciclo de filtración. El sólido combinado se secó al vacío durante 3 h para proporcionar el intermedio **AA1D** (10,9 g, 76 %). MS(ES): *m/z* = 273 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,91 (s a, 1H), 7,97 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J= 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 4,34 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Intermedio **A1E**: 3-(3-clorofenil)-1-(2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-4,10-dioxo-8-aza-3-siladodecan-6-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



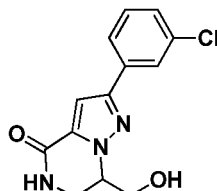
A una suspensión enfriada en hielo del intermedio **A1D** (7,0 g, 27,9 mmol) y PPh_3 (10,99 g, 41,9 mmol) en THF (112 ml) se le añadió una solución de DIAD (8,57 ml, 41,9 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se homogeneizó pronto. Se agitó a esa temperatura durante 30 min, seguido de la adición de una solución del intermedio **A1B** (10,24 g, 33,5 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con de 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1E** (12,5 g, 83 %) en forma de un jarabe espeso. MS(ES): m/z = 438,1 $[\text{M-Boc}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,54 (s a, 1H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 12H), 0,74 (s, 9H).

Intermedio **A1F**: 1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, 2 HCl



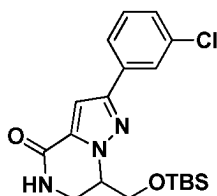
A una solución del intermedio **A1E** (21,0 g, 39 mmol) en 1,4-dioxano (156 ml) se le añadió una solución de HCl (166 ml, 663 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado de color blanco que se generó se eliminó por filtración y la torta de filtro se lavó con un poco de dioxano. El sólido se secó al vacío durante 4 h para proporcionar el intermedio **A1F** en forma de una sal bis HCl (11,9 g, 77 %). MS(ES): m/z = 324,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A1G**: 2-(3-clorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



A una suspensión del intermedio **A1F** (5,23 g, 13,18 mmol) en EtOH (132 ml) se le añadió NH_4OH (171 ml, 1318 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se homogeneizó pronto y durante la noche se formó un precipitado de color blanco. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar más producto. El sólido de color blanco combinado se secó durante una noche para proporcionar el intermedio **A1G** (3,5 g, 96 %). MS(ES): m/z = 278,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,22 (s a, 1H), 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (s a, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,65 (dt, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H).

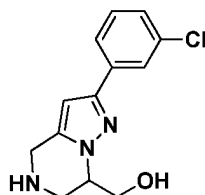
Intermedio **A1H**: 7-(((*tert*-butilditrietilsilil)oxi)metil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



A una solución del intermedio **A1G** (4,365 g, 15,72 mmol) en DMF (157 ml) se le añadió imidazol (1,380 g, 20,28 mmol) y TBSCl (2,84 g, 18,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mayoría del DMF se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua para generar un precipitado de color blanco. Este sólido se retiró por filtración y la torta de filtro se secó al vacío durante 4 h para proporcionar el intermedio **A1H** (5,1 g, 83 %). MS(ES): m/z = 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (s a, 1H), 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,09 - 3,92 (m,

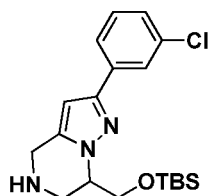
2H), 3,63 (s, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 9H).

Intermedio **A1I**: (2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-7-il)metanol



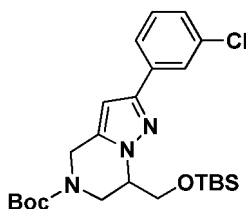
A una solución del intermedio **A1H** (4,945 g, 12,61 mmol) en THF (126 ml) se le añadió, gota a gota a -15 °C, una solución 1 M de LAH en THF (31,5 ml, 31,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. La LC-MS muestra principalmente material de partida sin reaccionar. Por lo tanto, se añadió gota a gota más solución 1 M de LAH en THF (6,31 ml, 6,31 mmol, 0,5 equivalente) a -15 °C y la RM se dejó calentar de forma gradual a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente a -15 °C con la adición secuencial de H₂O (31,5 ml), NaOH (solución ac. al 15 %, 31,5 ml) y H₂O (92 ml). Después se dejó la suspensión en agitación a temperatura ambiente durante ~30 min, seguido de la adición de MgSO₄ anhidro. La mezcla se agitó durante otros 15 min. y los inorgánicos se eliminaron por filtración. La torta de filtro se lavó con THF (150 ml). El filtrado bifásico se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La capa ac. residual se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **A1I** (3,1 g, 93 %) escindido con TBS en forma de un sólido pegajoso de color amarillo ligeramente impuro. MS(ES): m/z = 264,0 [M+H]⁺.

Intermedio **A1J**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



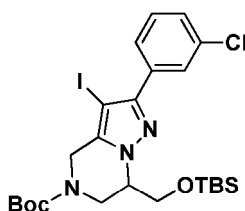
A una solución del intermedio **A1I** (2,37 g, 8,97 mmol) en DCM (90 ml) se le añadió TBSCl (2,57 g, 17,05 mmol), DMAP (0,164 g, 1,346 mmol) y TEA (3,75 ml, 26,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después esta se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ ac. y las dos capas se separaron. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM (2x50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 40-65 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1J** (3,194 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. MS(ES): m/z = 378,1 [M+H]⁺.

Intermedio **A1K**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A1J** (3,194 g, 8,45 mmol) en DCM (85 ml) se le añadió Boc₂O (2,213 g, 10,14 mmol), DMAP (0,103 g, 0,845 mmol) y TEA (3,53 ml, 25,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta se inactivó después con una solución saturada de NaHCO₃ ac. y las dos capas se separaron. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1K** (3,392 g, 84 %) en forma de un aceite. MS(ES): m/z = 478,08 [M+H]⁺.

Intermedio **A1L**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-clorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



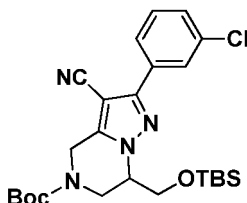
5

A una solución del intermedio **A1K** (3,392 g, 7,09 mmol) en DCM (37,8 ml) y MeOH (9,46 ml) se le añadió NIS (7,66 g, 34,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se concentró después a presión reducida para proporcionar un sólido. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 10 al 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1L** (4,28 g, >99 %) en forma de un semisólido. MS(ES): m/z = 604,08 $[M+H]^+$.

10

Intermedio **A1M**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-clorofenil)-3-ciano-6,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

15



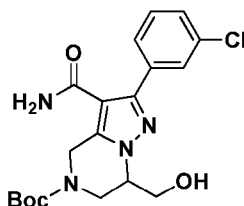
A una solución del intermedio **A1L** (1,0 g, 1,656 mmol) en DMF (16,56 ml) se le añadió CuCN (0,371 g, 4,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 120 °C durante 16 h. Los inorgánicos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 10 al 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1M** (0,425 g, 51 %) en forma de un aceite. MS(ES): m/z = 504,08 $[M+H]^+$; NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 2H), 4,88 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,81 (s a, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 9H), 0,88 - 0,77 (m, 9H).

20

25

Intermedio **A1N**: 3-carbamoi-2-(3-clorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

30

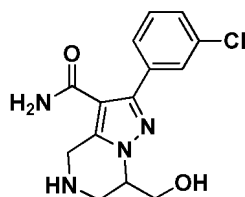


A una solución del intermedio **A1M** (1,4 g, 2,78 mmol) en DMSO (27 ml) se añadió una solución ac. 5 M de KOH (2,78 ml, 13,91 mmol) y H₂O₂ (5,68 ml, 55,7 mmol, 30 % p/v en H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta se diluyó después con mucha agua y se extrajo la fase ac. con EtOAc (3x50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con 100 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A1N** (0,95 g, 84 %) escindido con TBS en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 407 $[M+H]^+$.

35

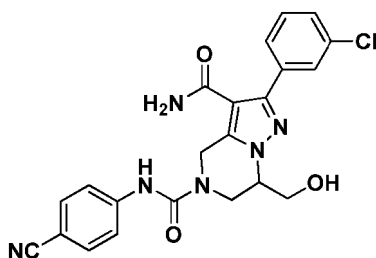
40

Intermedio **A10**: 2-(3-clorofenil)-7-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



- 5 A una solución del intermedio **A1N** (0,17 g, 0,418 mmol) en DCM (4,18 ml) se le añadió TFA (0,644 ml, 8,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron después a presión reducida y el residuo se basificó con solución ac. saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
- 10 (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con MeOH al 35 % en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A10** (0,073 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): $m/z = 307$ [M+H]⁺.

15 Compuesto **A1**: 2-(3-clorofenil)-N⁵-(4-cianofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



- 20 A una solución del intermedio **A10** (0,027 g, 0,088 mmol) en DMF (1,76 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,019 g, 0,132 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,264 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **A1** (0,029 g, 70 %). MS(ES): $m/z = 451$ [M+H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,41 min. y 2,16 min. (Métodos de HPLC H e I); NMR ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,99 - 4,84 (m, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (dd, J= 1,0, 7,3 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H).
- 25

Los compuestos descritos en la tabla 30 se sintetizaron haciendo reaccionar el intermedio **A10** con la anilina correspondiente.

30

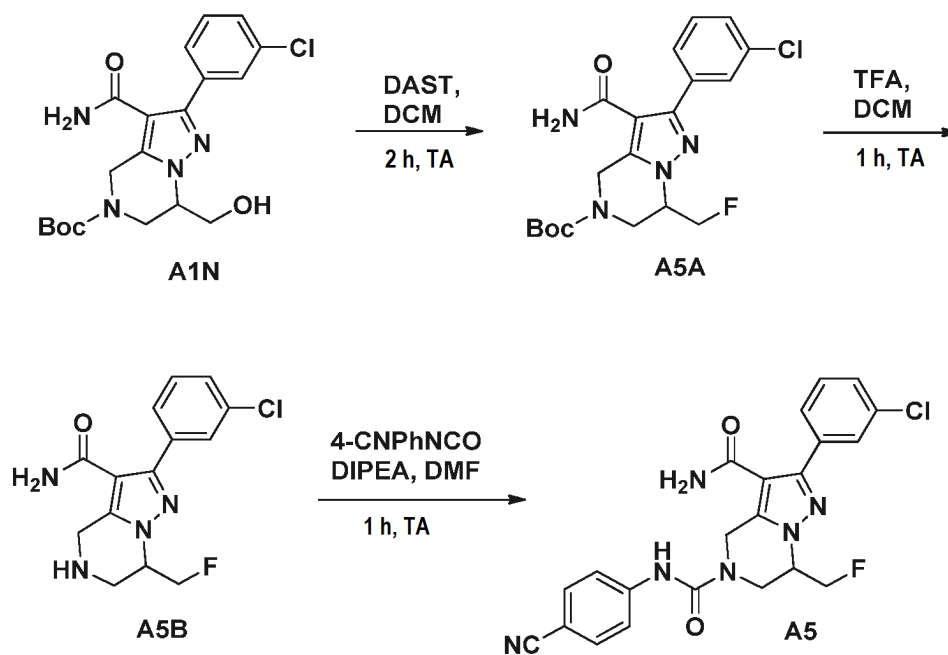
Tabla 30

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método de síntesis	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A2		N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-clorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	485,2	1,43 2,32	H I

(continuación)

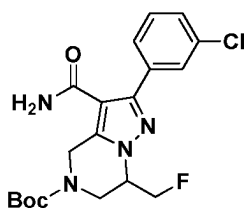
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método de síntesis	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A3		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	469,2	1,52 2,31	H I
A4		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(3,5-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	A	495,90	2,29, 2,70	H I

Esquema 39



5

Intermedio **A5A**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

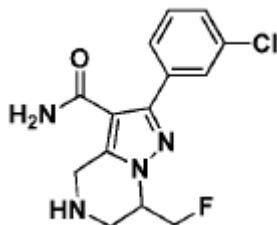


10

A una suspensión del intermedio **A1N** (0,15 g, 0,369 mmol) en DCM (4,92 ml) enfriada a -78 °C, se le añadió DAST (0,073 ml, 0,553 mmol). La mezcla de reacción se homogeneizó pronto. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta se inactivó con solución ac. saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa ac. se

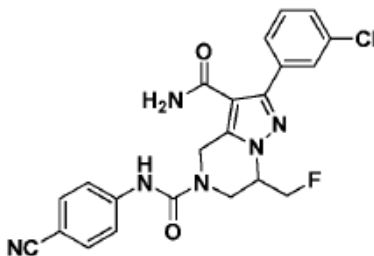
extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con EtOAc al 55 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A5A** (0,054 g, 35,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 409 [M+H]⁺.

Intermedio **A5B**: 2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, 2 TFA



10 A una solución del intermedio **A5A** (0,054 g, 0,132 mmol) en DCM (1,321 ml) se le añadió TFA (0,102 ml, 1,321 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Esta se concentró después a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se secó al vacío para proporcionar el intermedio **A5B** en forma de la sal bis TFA (0,071 g, > 99 %). MS(ES): m/z = 309,0 [M+H]⁺.

15 Compuesto **A5**: 2-(3-clorofenil)-N⁵-(4-cianofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



20 A una solución del intermedio **A5B** (0,035 g, 0,065 mmol) en DMF (0,65 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,019 g, 0,130 mmol) y DIPEA (0,057 ml, 0,326 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **A5** (0,017 g, 59 %). MS(ES): m/z = 453,30 [M+H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,44 min. y 2,31 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 (d, J =7,6 Hz, 3H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (s a, 1H), 5,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,86 (m, 3H), 4,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,18 (d, J =10,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J =14,0, 6,4 Hz, 1H).

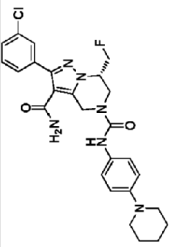
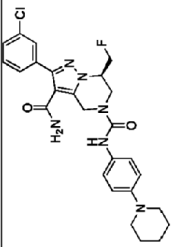
30 Los compuestos descritos en la tabla 31 se sintetizaron haciendo reaccionar el intermedio **A5B** con los reactivos correspondientes.

35

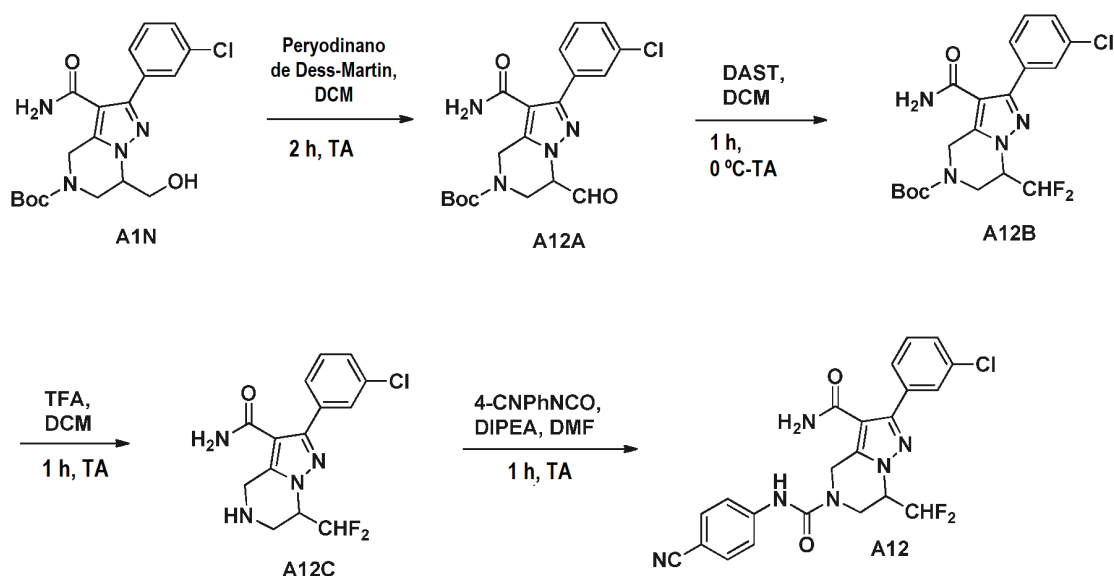
Tabla 31

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A6		(S)-N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	487,3	1,70, 2,62	H I
A7		(R)-N ⁵ -(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	487,4	1,70, 2,64	H I
A8		(S)-2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	471,3	1,64, 2,53	H I
A9		(R)-2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	471,4	1,61, 2,55	H I

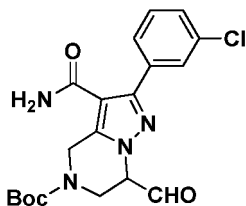
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A10		(S)-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-N ² -(4-(piperidin-1-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	511,2	1,794, 3,106	H I
A11		(R)-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-N ² -(4-(piperidin-1-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	D	511,2	1,785, 3,115	H I

Esquema 40

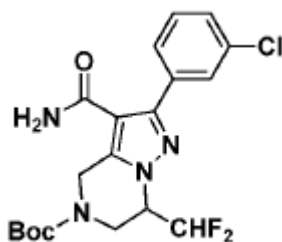


- 5 Intermedio **A12A**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-7-formil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 A una suspensión del intermedio **A1N** (0,2 g, 0,492 mmol) en DCM (4,92 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,271 g, 0,639 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 ac. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 75 % en hexanos EtOAc al 100 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A12A** (0,054 g, 35,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 4H), 5,50 (s a, 1H), 4,96 (d, $J = 16,8$ Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,59 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 9H).

- 20 Intermedio **A12B**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

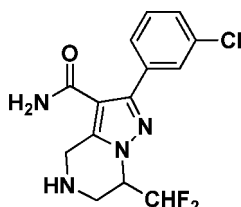


- 25 A una solución del intermedio **A12A** (0,105 g, 0,259 mmol) en DCM (2,59 ml) a 0°C se le añadió DAST (0,103 ml, 0,778 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución ac. saturada de NaHCO_3 . Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el

filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con un gradiente del 55 al 65 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A12B** en forma de un sólido de color amarillo. MS(ES): $m/z = 427$ $[M+H]^+$.

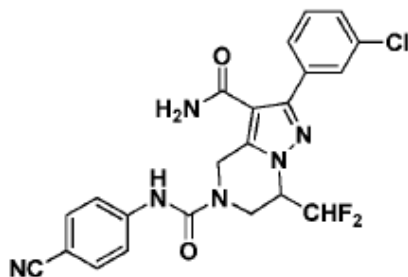
5

Intermedio **A12C**: 2-(3-clorofenil)-7-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida, 2 TFA



- 10 El intermedio **A12C** se sintetizó de manera análoga al intermedio **A5B** (Esquema 39) haciendo reaccionar el intermedio **A12B** con TFA. El intermedio **A12C** (0,029 g, 20 %) se sometió de manera análoga a la sal bis TFA. MS(ES): $m/z = 327$ $[M+H]^+$.

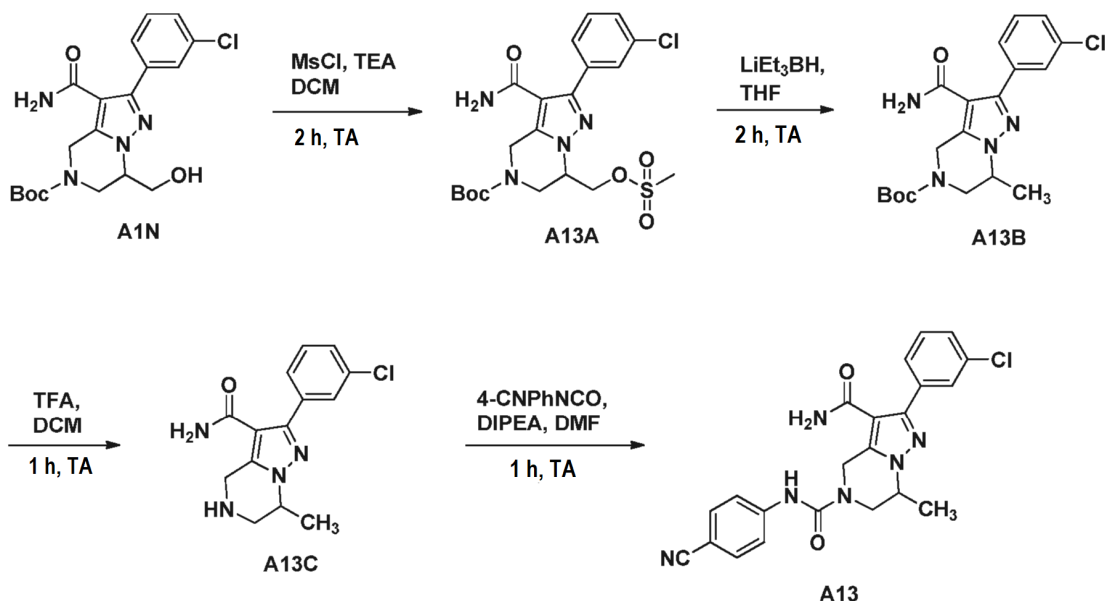
- 15 Compuesto **A12**: 2-(3-clorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 20 El compuesto **A12** se sintetizó análogo al compuesto **A5** haciendo reaccionar el intermedio **A12C** con 4-isocianatobenzonitrilo. MS(ES): $m/z = 471,08$ $[M+H]^+$; Tiempos de ret. de la HPLC 1,48 min. y 2,35 min. (Métodos de HPLC H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,35 (s a, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,16 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 14,3, 3,1$ Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H).

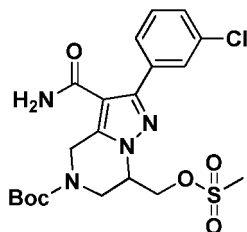
25

Esquema 41



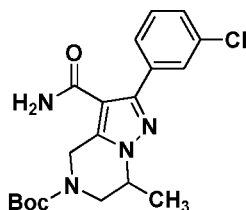
Intermedio **A13A**: 3-carbamoyl-2-(3-clorofenil)-7-(((metilsulfonil)oxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-

carboxilato de *tert*-butilo



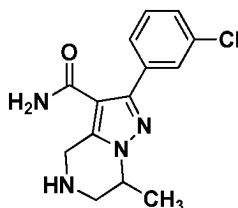
- 5 A una suspensión enfriada en hielo del intermedio **A11N** (0,3 g, 0,737 mmol) en DCM (7,37 ml) se le añadió TEA (0,123 ml, 0,885 mmol), seguido de una adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,063 ml, 0,811 mmol). La mezcla de reacción homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución ac. saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el
- 10 filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 75 % al 85 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A13A** (0,208 g, 58,2 %) en forma de una espuma de color blanco. MS(ES): m/z = 485 [M+H]⁺.

- 15 Intermedio **A13B**: 3-carbamoyl-2-(3-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



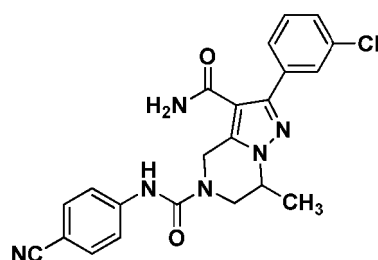
- 20 A una solución del intermedio **A13A** (0,08 g, 0,165 mmol) en THF (3,30 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente, una solución 1 M de LiEt₃BH en THF (1,650 ml, 1,650 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Esta se inactivó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con un 50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el
- 25 intermedio **A13B** (0,053 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. MS(ES): m/z = 391,1 [M+H]⁺.

Intermedio **A13C**: 2-(3-clorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, 2 TFA



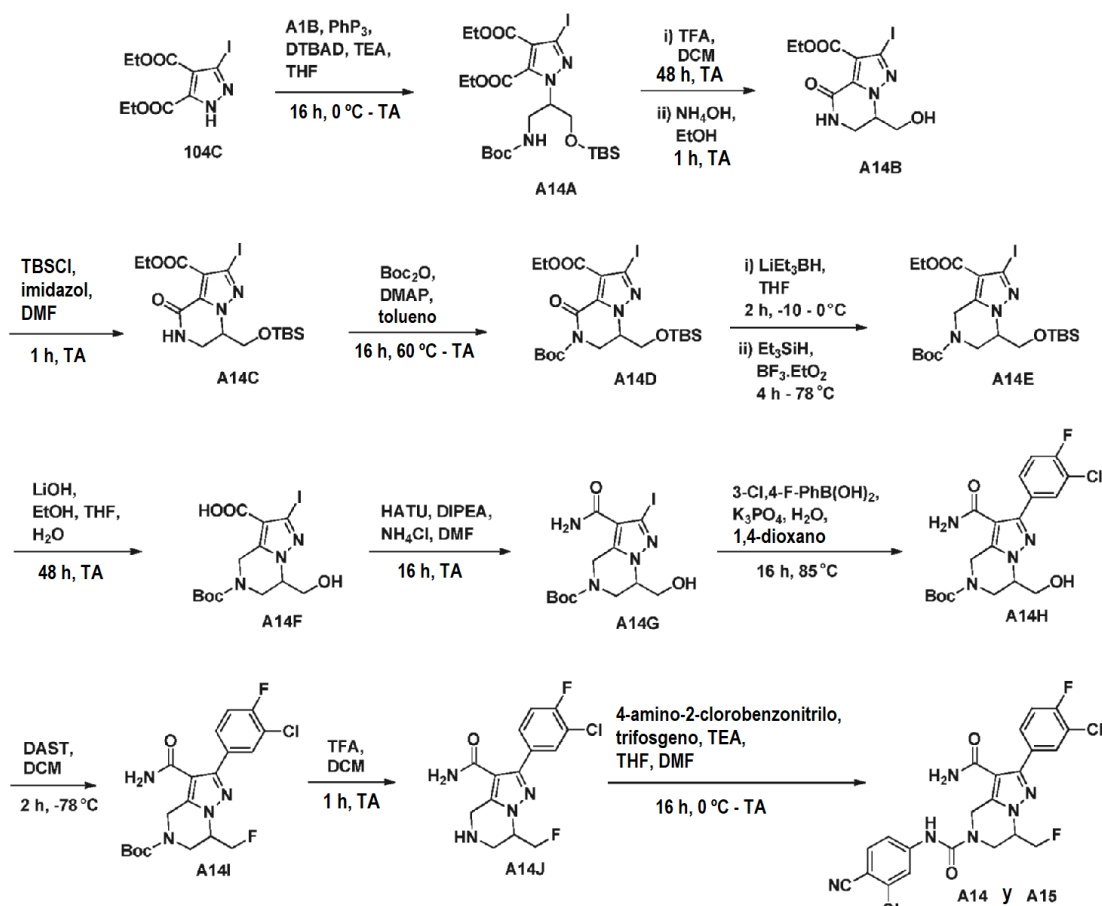
- 30 El intermedio **A13C** se sintetizó de forma análoga al intermedio **A5B** haciendo reaccionar Intermedio **A13B** con TFA. El intermedio **A13C** (0,07 g, >99 %) se sometió de manera análoga a la de la sal bis TFA. MS(ES): m/z = 291 [M+H]⁺.

- 35 Compuesto **A13**: 2-(3-clorofenil)-N⁵-(4-cianofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida

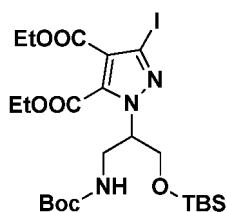


El compuesto **A13** se sintetizó de manera análoga al compuesto **A5** haciendo reaccionar el intermedio **A13C** con 4-isocianatobenzonitrilo. MS(ES): $m/z = 435,0$ $[M+H]^+$; Tiempo de retención de la HPLC 1,48 min y 2,41 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,38 (s, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 6H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,97 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 13,7, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,2, 6,9$ Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Esquema 42



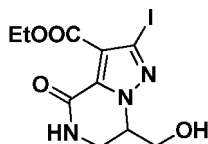
Intermedio **A14A**: 1-(2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-il)-3-yodo-1H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



Una solución del intermedio **104C** (1,0 g, 2,96 mmol), el intermedio **A1B** (1,13 g, 3,70 mmol), trifenilfosfina (0,78 g, 2,96 mmol) y TEA (0,41 ml, 2,96 mmol) en THF (14,79 ml) se enfrió a 0 °C y a esta se le añadió DTBAD (0,7 g,

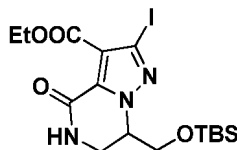
2,96 mmol). Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con agua y EtOAc. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0 al 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14A** (1,2 g, 65 %) en forma de un sólido. MS(ES): m/z = 648,1 [M+Na]⁺.

Intermedio **A14B**: 7-(hidroximetil)-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



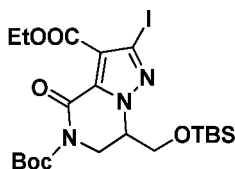
A una solución del intermedio **A14A** (21,5 g, 34,4 mmol) en DCM (344 ml) se le añadió TFA (47,7 ml, 619 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Los volátiles se concentraron después a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió directamente en EtOH (75 ml) y a este se le añadió hidróxido de amonio (581 ml, 447 mmol, 30 % ac.). Pronto se generó un precipitado. La agitación continuó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido generado se eliminó por filtración. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de EtOH. El filtrado combinado se evaporó parcialmente a presión reducida para generar más precipitado. Este sólido se combinó con la torta de filtro inicial y se secó al aire para proporcionar el intermedio **A14B** (18 g, 71,6 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 365,8 [M+H]⁺.

Intermedio **A14C**: 7-(((*tert*-butilditrietsilil)oxi)metil)-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxilato de etilo



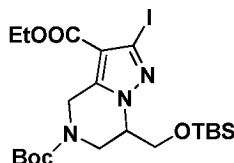
A una solución del intermedio **A14B** (16,79 g, 46,0 mmol) en DMF (230 ml) se le añadió TBSCl (8,32 g, 55,2 mmol), seguido de imidazol (4,70 g, 69,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (REDISEP® 330 g, eluyendo con un gradiente del 10 al 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14C** (16 g, 72,6 %) en forma de un sólido. MS(ES): m/z = 479,9 [M+H]⁺.

Intermedio **A14D**: 3-etil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-yodo-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo



A una solución del intermedio **A14C** (11,74 g, 24,49 mmol) en tolueno (188 ml) se le añadió DMAP (4,49 g, 36,7 mmol), seguido de Boc₂O (6,41 g, 29,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después se concentró a sequedad para proporcionar un residuo sólido, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (REDISEP® 220 g, eluyendo con un gradiente del 5 al 25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14D** (13,7 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 580,1 [M+H]⁺.

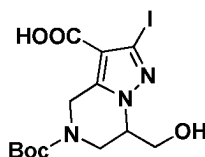
Intermedio **A14E**: 3-etil 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-yodo- 6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo



A una solución a -10 °C del intermedio **A14D** (1,0 g, 1,726 mmol) en THF (4,31 ml), se le añadió SUPER-HYDRIDE® (2,07 ml, 2,071 mmol, 1 M en THF) gota a gota durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después esta se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio parcialmente reducido en forma de una espuma. MS(ES): *m/z* = 604,15 [M+Na]⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

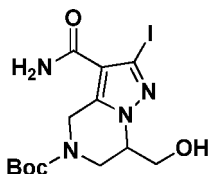
A una solución a -78 °C del intermedio anterior en DCM (~8 ml) se le añadió trietilsilano (0,85 ml, 5,18 mmol), seguido de BF₃·OEt₂ (0,65 ml, 5,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Posteriormente, se añadieron más trietilsilano (0,852 ml, 5,18 mmol) y BF₃·OEt₂ (0,656 ml, 5,18 mmol) y la agitación continuó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NaHCO₃, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 5 al 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14E** (0,42 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): *m/z* = 566,15 [M+H]⁺.

Intermedio **A14F**: Ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(hidroximetil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxílico



A una solución del intermedio **A14E** (10,0 g, 17,68 mmol) en etanol (26,8 ml) y THF (53,6 ml) se le añadió una suspensión de LiOH (6,05 g, 248 mmol) en agua (17,86 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo ac. se extrajo con Et₂O. La capa de Et₂O se descartó y la capa ac. se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH = 2. Después, se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **A14F** (6,87 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco, con la pérdida concomitante del grupo TBS. MS(ES): *m/z* = 446,1 [M+Na]⁺.

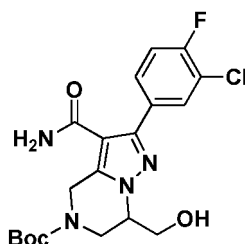
Intermedio **A14G**: 3-carbamoil-7-(hidroximetil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución del intermedio **A14F** (6,87 g, 16,23 mmol) en DMF (27,1 ml) se le añadió DIPEA (11,34 ml, 64,9 mmol) y HATU (12,34 g, 32,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de NH₄Cl (3,47 g, 64,9 mmol). La mezcla resultante continuó con agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cantidades copiosas de agua, salmuera, se filtró sobre MgSO₄ anhidro y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A9G** (6,75 g, 98 %) en forma de un sólido. MS(ES): *m/z* = 423,1 [M+H]⁺.

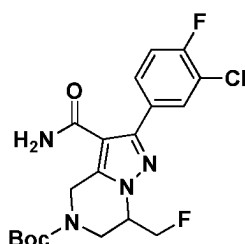
Intermedio **A14H**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-

carboxilato de *tert*-butilo



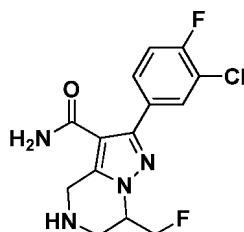
- 5 A una solución desgasificada del intermedio **A14G** (5,1 g, 12,08 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (3,16 g, 18,12 mmol) en una solución acuosa 2 M de K_3PO_4 (18,12 ml, 36,2 mmol) y 1,4-dioxano (121 ml) se le añadió $PdCl_2(dppf)$ (0,884 g, 1,208 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 5 min. y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 85 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, el residuo se repartió entre DCM y agua, las dos capas se separaron y la
- 10 capa ac. se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 65 al 90 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14H** (5,08 g, >99 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. MS(ES): m/z = 425,2 $[M+H]^+$.

15 Intermedio **A14I**: 3-carbamoi-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 A una solución a -78 °C del intermedio **A14H** (1,84 g, 4,33 mmol) en DCM (43,3 ml) se le añadió DAST (0,57 ml, 4,33 mmol) gota a gota y después la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Esta se inactivó con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$, la capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se
- 25 concentró a presión reducida para dar un sólido. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 10 al 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A14I** (0,56 g, 30,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 427,2 $[M+H]^+$.

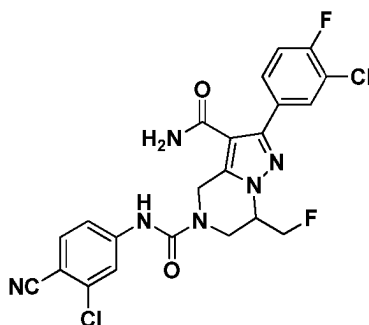
- 30 Intermedio **A14J**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



- 35 A una solución del intermedio **A14I** (0,2 g, 0,466 mmol) en DCM (4,66 ml) se le añadió TFA (0,72 ml, 9,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se basificó con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con una solución al 5 % de MeOH en DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar Intermedio **A14J** (0,15 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ES): m/z = 327,2 $[M+H]^+$.

40

Compuestos **A14** y **A15**: *N*⁵-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5

Se añadió gota a gota una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (0,047 g, 0,306 mmol) y TEA (0,085 ml, 0,612 mmol) en THF (3,4 ml) a una solución enfriada en hielo de trifosgeno (0,034 g, 0,115 mmol) en THF (3,4 ml). Esta mezcla continuó en agitación a esa temperatura durante 30 min, seguido de la adición de una solución del intermedio **A14J** (0,05 g, 0,153 mmol) en DMF (1,7 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPFC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A14** y **A15**. Los enantiómeros individuales **A14** y **A15** se separaron mediante purificación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 µm, fase móvil MeOH al 40 % en CO₂, presión de retorno 150 bar (15000 kPa), temperatura de 35 °C, caudal 70,0 ml/min durante 11 min. UV controlado a 265 nm. El isómero (*S*), compuesto **A14**, se eluyó a 7,24 min. (12,2 mg, 100 % de ee, rendimiento = 15,78 %) y el isómero (*R*), compuesto **A15** se eluyó a 8,61 min. (13,4 mg, 100 % de ee, rendimiento = 17,33 %). MS: *m/z* = 505,3 [M+H]⁺; Tiempo de retención de la HPFC 1,73 min. y 2,69 min. (Métodos H e I respectivamente); NMR ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 2H), 4,90 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,17 (dd, *J* = 14,3, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 14,1, 6,8 Hz, 1H).

20

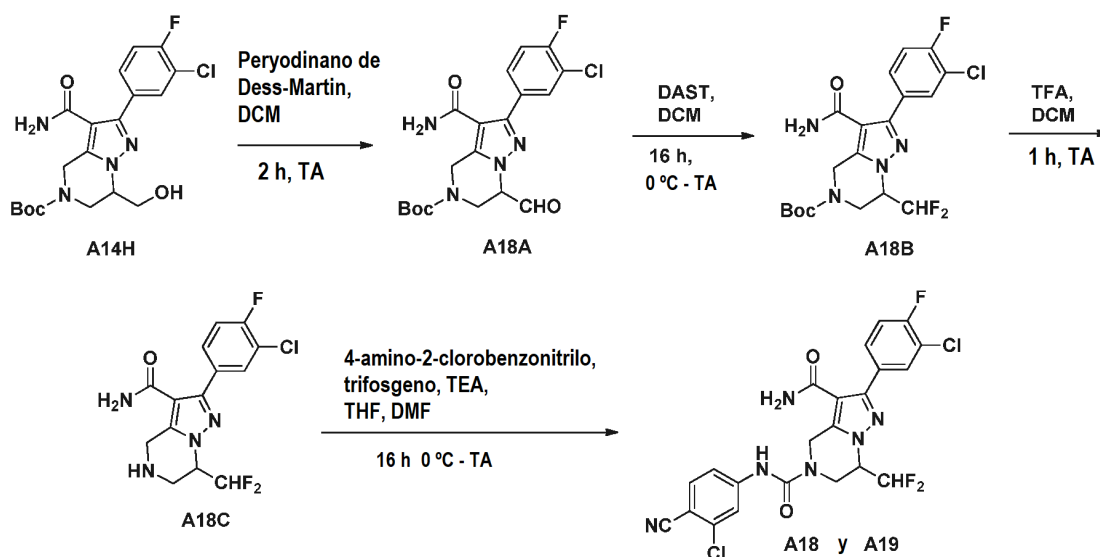
Los compuestos descritos en la tabla 32 se sintetizaron haciendo reaccionar el intermedio **A14J** con la anilina correspondiente.

Tabla 32

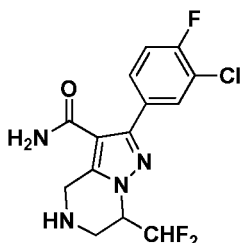
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método de síntesis	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A16		(<i>S</i>)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	489,3	1,67, 2,59	H I
A17		(<i>R</i>)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	B	489,3	1,64, 2,59	H I

25

Esquema 43

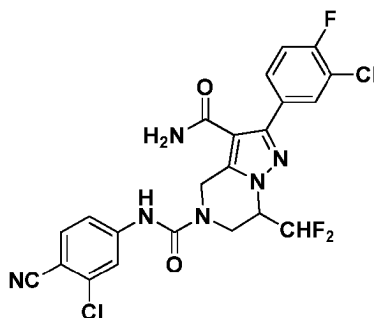


Intermedio **A18C**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



El intermedio **A18C** se sintetizó a partir del intermedio **A14H** siguiendo la secuencia sintética mostrada en el esquema 40 para la síntesis del intermedio **A12C**. MS(ES): $m/z = 345,0$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A18** y **A19**: (S)-*N*⁵-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



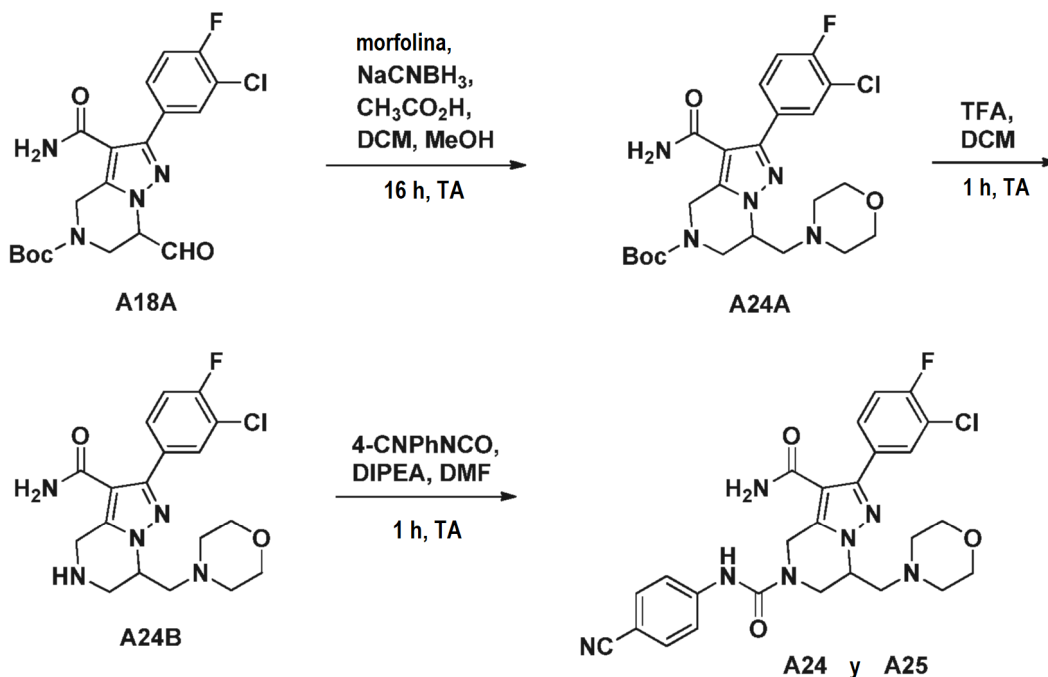
La mezcla racémica de los compuestos **A18** y **A19** se sintetizó de manera análoga a los compuestos **A14** y **A15** (esquema 42) haciendo reaccionar el intermedio **A18C** con 4-amino-2-clorobenzonitrilo. Los enantiómeros individuales **A18** y **A19** se separaron mediante purificación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® AS (21 x 250) mm, columna de 10 μm , disolvente A: dietilamina al 0,1 % en heptano, Disolvente B: EtOH al 100 %, % de partida de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 32 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (S), compuesto **A18**, se eluyó a 21,012 min. (10,4 mg, 100 % de ee, rendimiento = 12,65 %) y el isómero R, **A19**, se eluyó a 11,008 min. (10,6 mg, 100 % de ee, rendimiento = 12,76 %). MS(ES): $m/z = 523,3$ $[M-H]^+$; Tiempos de retención de la HPLC 1,77 min. y 2,70 min. (Métodos H e I respectivamente); NMR ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 - 7,80 (m, 3H), 7,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (s a, 1H), 5,18 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,39 (s a, 1H).

Los compuestos descritos en la tabla 33 se sintetizaron de forma análoga a los compuestos **A18** y **A19** haciendo reaccionar el intermedio **A18C** con los reactivos correspondientes.

Tabla 33

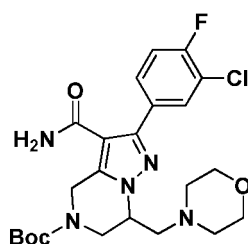
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Método de síntesis	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A20		(S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-cianofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	489,4	1,62 2,43	H I
A21		(R)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-cianofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	A	489,3	1,60 2,42	H I
A22		(S)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	507,2	1,65 2,48	H I
A23		(R)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-fluorofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	B	507,2	1,65 2,48	H I

Esquema 44



Intermedio **A24A**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

5



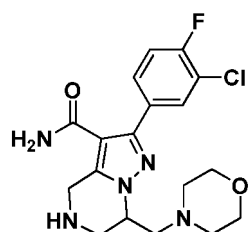
A una solución del intermedio **A18A** (0,17 g, 0,402 mmol) en DCM (5,36 ml) y MeOH (2,68 ml) se le añadió morfolina (0,088 ml, 1,005 mmol), seguido de cianoborohidruro sódico (0,076 g, 1,21 mmol) y ácido acético glacial (0,023 ml, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Esta se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 40 al 60 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A24A** (0,086 g, 43,3 %) en forma de una espuma de color blanquecino. MS(ES): *m/z* = 494,1 [M+H]⁺.

10

15

Intermedio **A24B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, 2 TFA

20

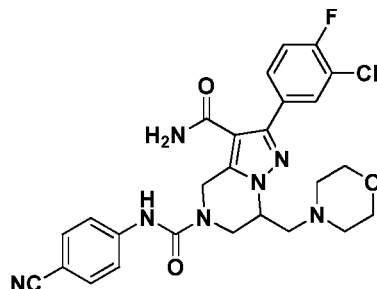


A una solución del intermedio **A24A** (0,086 g, 0,174 mmol) en DCM (1,74 ml) se le añadió TFA (0,134 ml, 1,741 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después esta se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el intermedio **A24B** en bruto (0,105 g, >99 %) en forma de la sal bis

25

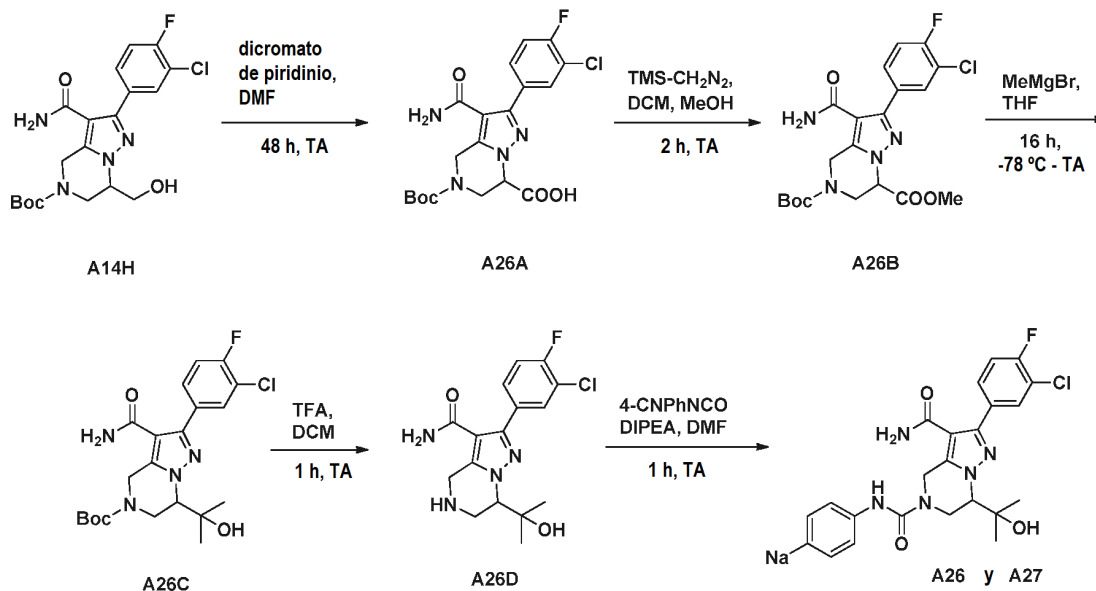
TFA. MS(ES): m/z = 394,0.

Compuestos **A24** y **A25**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-7-(morfolinometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

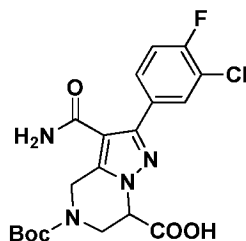


A una solución del intermedio **A24B** (0,054 g, 0,087 mmol) en DMF (0,87 ml) se le añadió DIPEA (0,091 ml, 0,521 mmol), seguido de 4-isocianatobenzonitrilo (0,038 g, 0,260 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A24** y **A25**. Los enantiómeros individuales **A24** y **A25** se separaron mediante purificación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALCEL® OD (21 x 250) mm, columna de 10 μ m, disolvente A: dietilamina al 0,1 % en heptano, Disolvente B: EtOH al 100 %, % de partida de B: 25, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 35 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*), compuesto **A24**, se eluyó a 25,022 min. (9,7 mg, 100 % de ee, rendimiento = 20,56 %) y el isómero (*R*), compuesto **A25**, se eluyó a 18,054 min. (7,6 mg, 100 % de ee, rendimiento = 15,94 %). MS: m/z = 538,2 $[M+H]^+$; Tiempos de retención de la HPLC 1,57 min. y 2,46 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 5H), 7,48 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 5,20 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,45 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,55 (s a, 4H), 2,83 - 2,74 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 2H).

Esquema 45

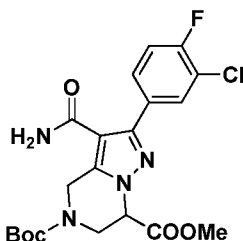


Intermedio **A26A**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico



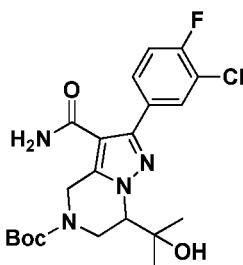
5 A una solución del intermedio **A14H** (2,0 g, 4,71 mmol) en DMF (47,1 ml) se le añadió dicromato de piridinio (12,40 g, 33,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Esta se diluyó después con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **A26A** en bruto (1,47 g, 71,2 %) en forma de un sólido de color pardo. MS(ES): $m/z = 439,3$ [M+H]⁺.

Intermedio **A26B**: 7-metil 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5,7(4*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo



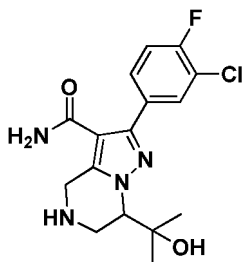
15 A una solución del intermedio **A26A** en bruto (1,47 g, 3,35 mmol) en DCM (16,75 ml) y MeOH (16,75 ml) se le añadió TMS-diazometano (5,02 ml, 10,05 mmol, solución 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 45 al 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A26B** (0,9 g, 59,4 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. MS(ES): $m/z = 451,3$ [M-H]⁺.

25 Intermedio **A26C**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



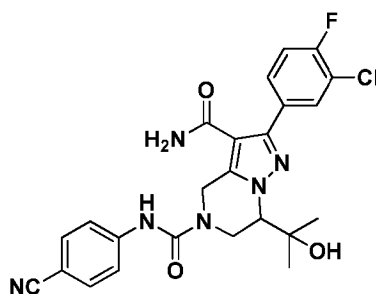
30 A una solución a -78 °C del intermedio **A26B** (0,9 g, 1,990 mmol) en THF (19,90 ml) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3,32 ml, 9,95 mmol, 3 M en hexanos) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Esta se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 60 al 70 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A26C** (0,84 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. (ES): $m/z = 453,08$ [M+H]⁺.

Intermedio **A26D**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



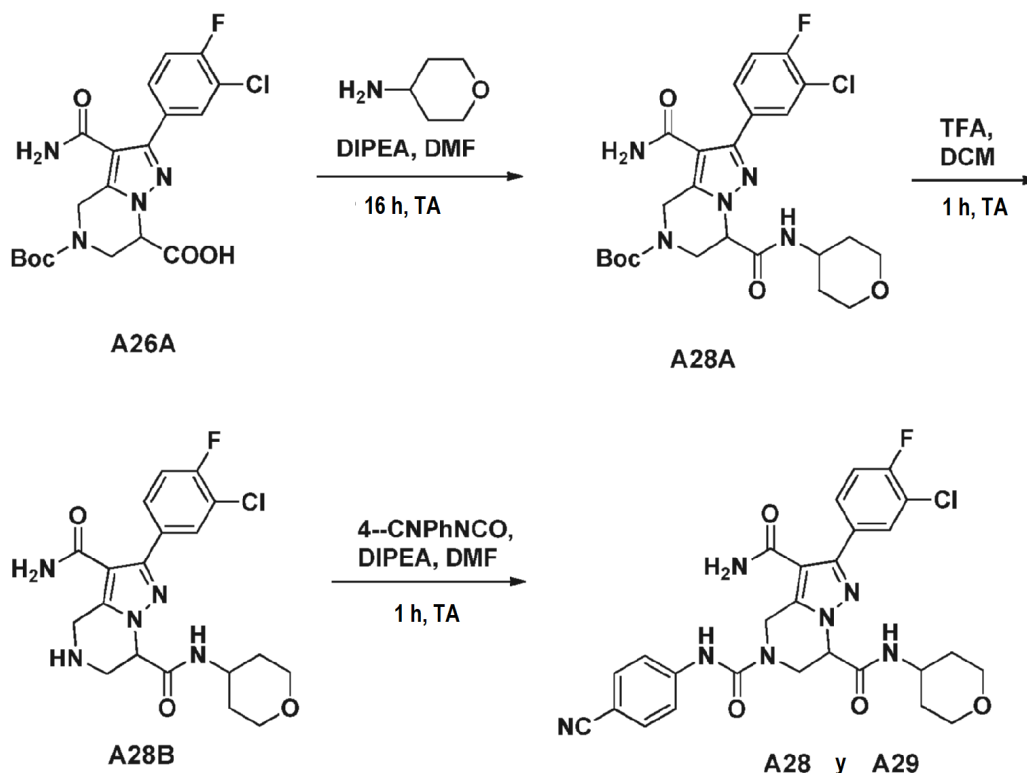
A una solución del intermedio **A26C** (0,45 g, 0,994 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,53 ml, 19,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con una solución al 5 % de MeOH en DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el intermedio **A26D** (0,34 g, 96 %) en forma de un sólido. (ES): $m/z = 375,02$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Compuestos **A26** y **A27**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(4-cianofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



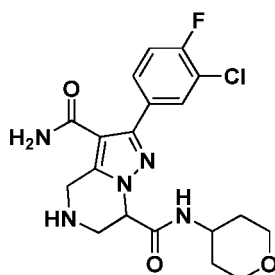
Una solución del intermedio **A26D** (0,05 g, 0,142 mmol), 4-isocianatobenzonitrilo (0,051 g, 0,354 mmol) y DIPEA (0,087 ml, 0,496 mmol) en DMF (1,42 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A26** y **A27**. Los enantiómeros individuales **A26** y **A27** se separaron mediante separación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 μm , fase móvil: MeOH al 40 % en CO_2 , presión de retorno 150 bar (15000 kPa), temperatura de 35 °C, caudal 70,0 ml/min durante 16 min. UV controlado a 265 nm. El isómero (*S*), compuesto **A26** se eluyó a 5,71 min. (13,5 mg, 100 % de ee, rendimiento = 18,59 %) y el isómero (*R*), compuesto **A27** se eluyó a 11,43 min. (13,6 mg, 100 % de ee, rendimiento = 19,12 %). MS(ES): $m/z = 497,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempos de retención de la HPLC 1,50 min. y 2,41 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,78 - 7,62 (m, 5H), 7,49 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 5,02 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 13,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 14,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

Esquema 46



Intermedio **A28B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N⁷-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,7-dicarboxamida, 2 TFA

5



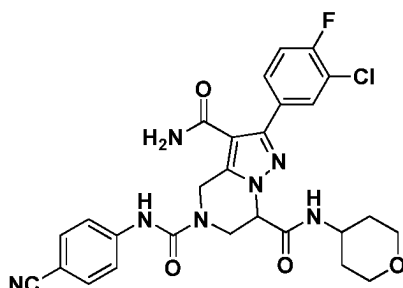
Una solución del intermedio **A26A** (0,103 g, 0,235 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina, HCl (0,13 g, 0,939 mmol), HATU (0,18 g, 0,469 mmol) y DIPEA (0,164 ml, 0,939 mmol) en DMF (2,35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la amida intermedia **A28A**. MS(ES): *m/z* = 544,1 [M+Na]⁺. El producto en bruto se sometió a desprotección del grupo Boc sin purificación.

10

A una solución del intermedio **A28A** en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,27 ml, 3,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el intermedio **A28B** en bruto (0,15 g, >99 %) en forma de la sal bis TFA. MS(ES): *m/z* = 422,0 [M+H]⁺.

15

Compuestos **A28** y **A29**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-*N*⁷-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5,7(4*H*)-tricarboxamida

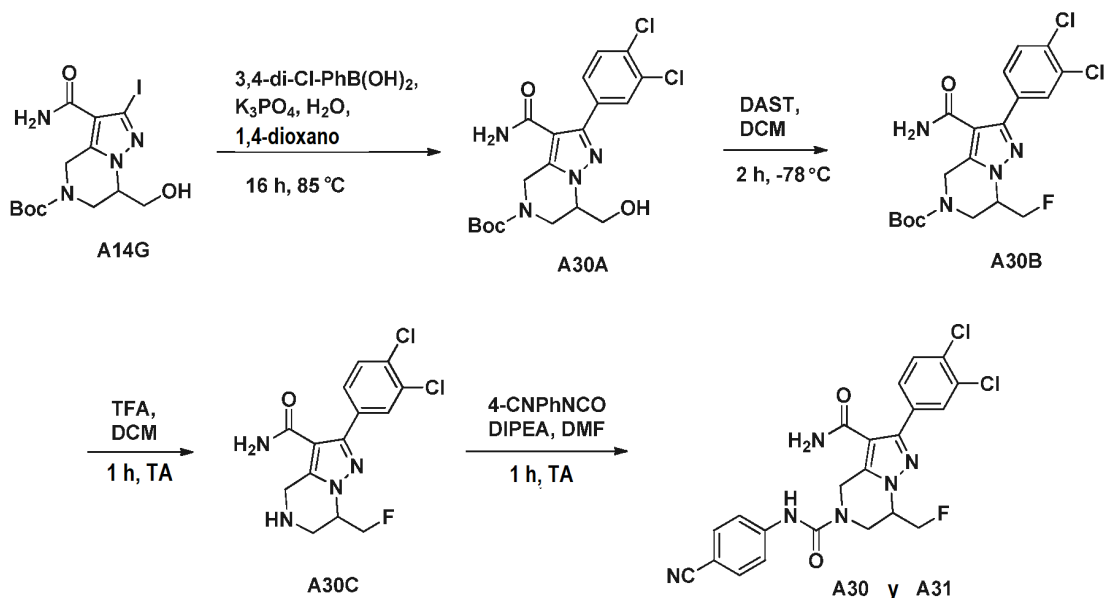


5

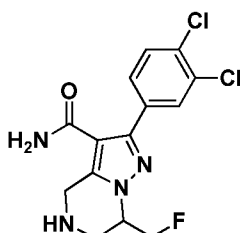
A una solución del intermedio **A28B** (0,065 g, 0,100 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió DIPEA (0,087 ml, 0,500 mmol), seguido de 4-isocianatobenzonitrilo (0,036 g, 0,250 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A28** y **A29**. Los enantiómeros individuales **A28** y **A29** se separaron mediante separación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 µm, fase móvil: MeOH al 45 % en CO₂, temperatura de 35 °C, caudal 70,0 ml/min durante 23 min. UV controlado a 266 nm. El isómero (*S*), compuesto **A28**, se eluyó a 5,43 min. (5,1 mg, 100 % de ee, rendimiento = 8,92 %) y el isómero (*R*), compuesto **A29** se eluyó a 17,43 min. (5,0 mg, 100 % de ee, rendimiento = 8,3 %). MS(ES): *m/z* = 566,3 [M+H]⁺; Tiempo de retención de la HPLC 1,60 min y 2,17 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*= 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 5H), 7,47 (t, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 5,19 (d, *J*= 17,2 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,76 (d, *J*= 17,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 3,97 (d, *J*= 10,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,41 (s a, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 1,70 (d, *J*= 12,5 Hz, 1H), 1,58 (d, *J*= 12,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,28 (m, 2H).

20

Esquema 47



Intermedio **A30C**: 2-(3,4-diclorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida

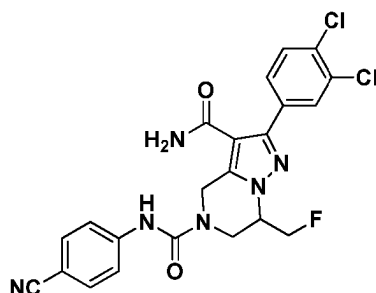


25

El intermedio **A30C** se sintetizó de manera análoga al intermedio **A14J** primero mediante acoplamiento del

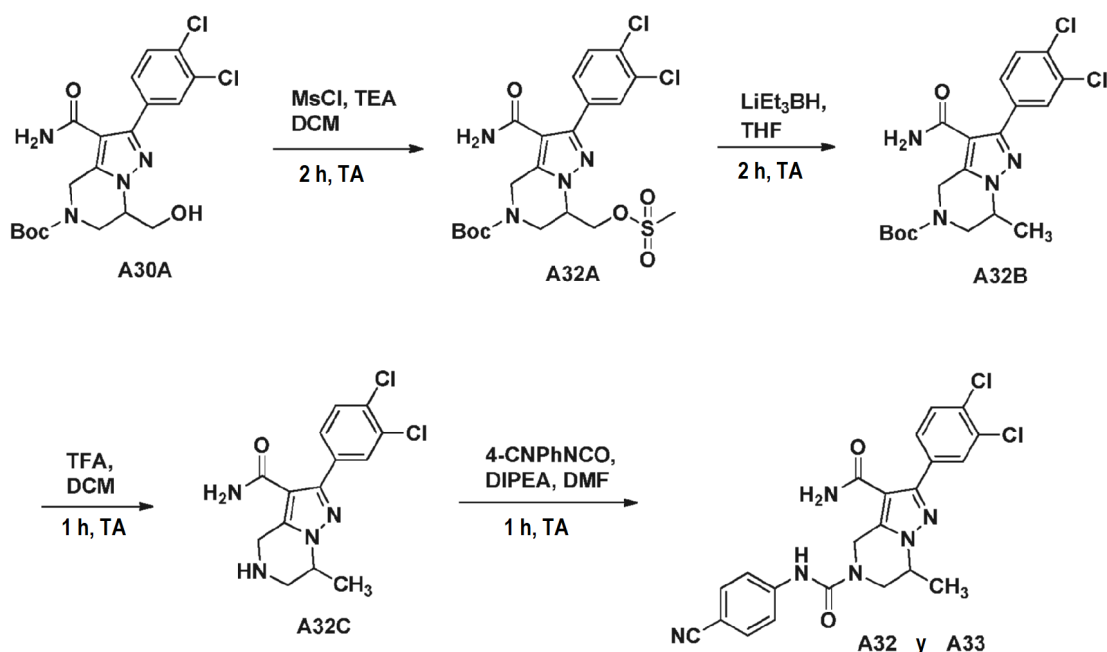
intermedio **A14G** con ácido 3,4-diclorofenilborónico, seguido de la secuencia sintética descrita en el esquema 42. MS(ES): $m/z = 343,1$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A30** y **A31**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

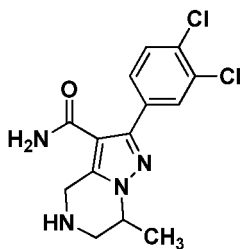


Una solución del intermedio **A30C** (0,05 g, 0,146 mmol), 4-isocianatobenzonitrilo (0,052 g, 0,364 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,437 mmol) en DMF (1,46 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A30** y **A31**. Los enantiómeros individuales **A30** y **A31** se separaron mediante purificación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 μ m, caudal 70,0 ml/min durante 16 min.; fase móvil: MeOH al 40 % en CO₂. Temperatura: 35 °C, presión de retorno 150 bar (15000 kPa), UV controlada a 265 nm, Contrapresión: 150 bar (15000 kPa). El isómero (*S*), compuesto **A30** se eluyó a 9,23 min. (14,4 mg, 100 % de ee, rendimiento = 20,28 %) y el isómero (*R*), compuesto **A31** se eluyó a 12,89 min. (14,0 mg, 100 % de ee, rendimiento = 19,72 %). MS(ES): $m/z = 487,3$ $[M+H]^+$; Tiempos de retención de la HPFC 1,62 min y 2,49 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 6H), 7,42 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 5,06 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,91 (m, 3H), 4,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H).

Esquema 48



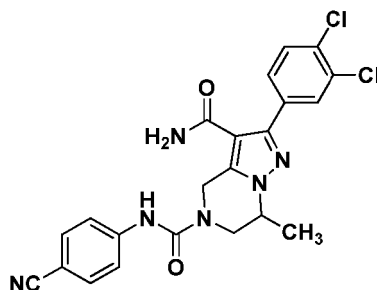
Intermedio **A32C**: 2-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



- 5 El intermedio **A32C** se sintetizó a partir del intermedio **A30A** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del intermedio **A13C** (esquema 41). MS(ES): $m/z = 325,1$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A32** y **A33**: N^5 -(*tert*-butilo)-2-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

10



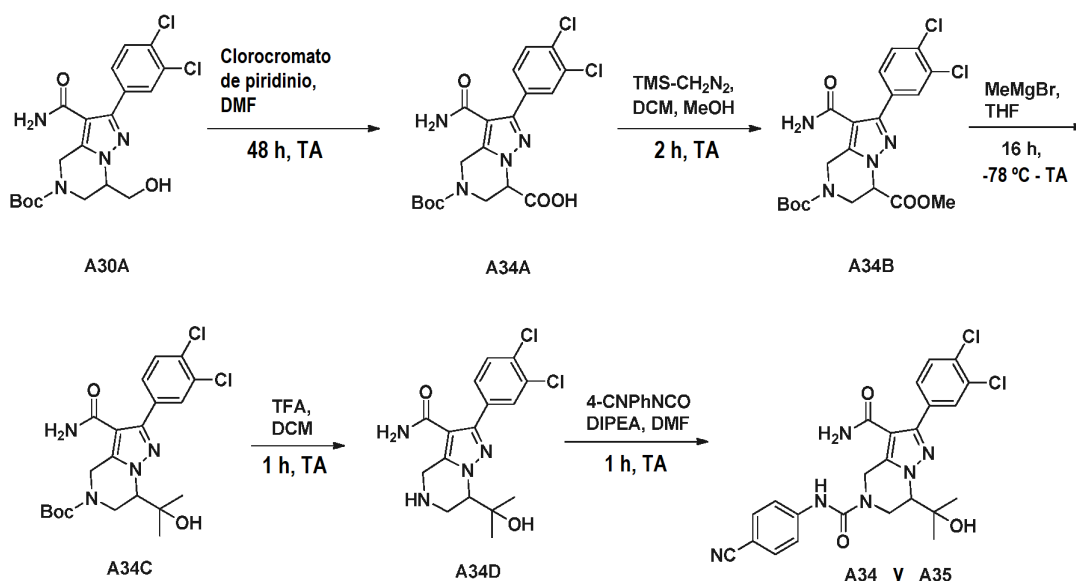
15

20

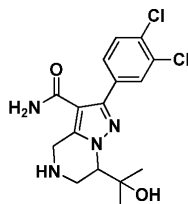
Una solución del intermedio **A32C** (0,05 g, 0,154 mmol), 4-isocianatobenzonitrilo (0,057 g, 0,384 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,461 mmol) en DMF (1,54 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A32** y **A33**. Los enantiómeros individuales **A32** y **A33** se separaron mediante purificación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μ m, disolvente A: dietilamina al 0,1 % en heptano, Disolvente B: EtOH al 100 %, % de partida de B: 5,0, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 70 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*), compuesto **A32**, se eluyó a 38,833 min. (18,7 mg, 100 % de ee, rendimiento = 25,9 %) y el isómero (*R*), compuesto **A33**, se eluyó a 48,49 min. (18,3 mg, 100 % de ee, rendimiento = 25,4 %). MS(ES): $m/z = 469,3$; NMR ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 - 7,62 (m, 6H), 7,43 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 4,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 14,1, 6,8$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

25

Esquema 49

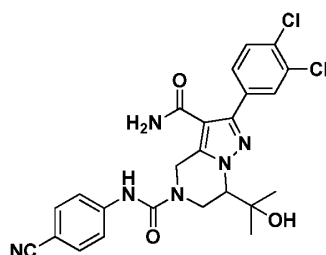


Intermedio **A34D**: 2-(3,4-diclorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida



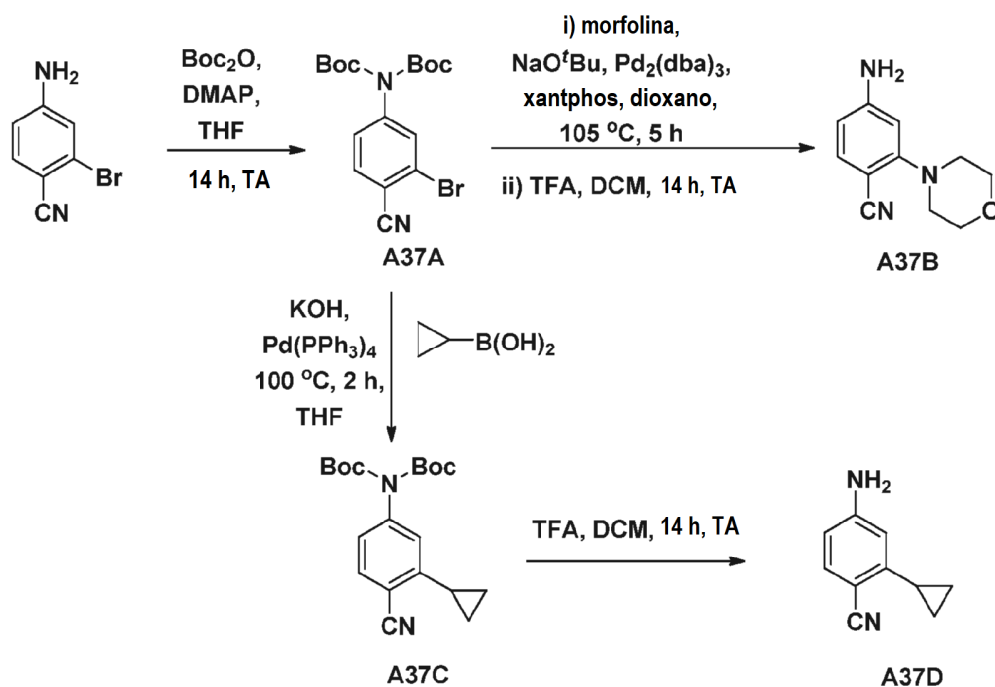
- 5 El intermedio **A34D** se sintetizó a partir del intermedio **A30A** usando una secuencia sintética análoga a la preparación del intermedio **A26D** (esquema 45). MS(ES): $m/z = 369,1$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A34** y **A35**: *N*⁵-(4-cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

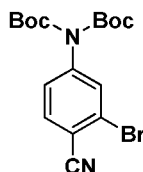


- 15 La mezcla racémica de los compuestos **A34** y **A35** se sintetizó de forma análoga a los compuestos **A26** y **A27** (esquema 45) haciendo reaccionar el intermedio **A34D** con 4-isocianatobenzonitrilo. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A34** y **A35**. Los enantiómeros individuales **A34** y **A35** se separaron mediante separación por SFC quiral usando columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 μ m, fase móvil: MeOH al 40 % en CO₂, temperatura de 35 °C, presión de retorno 150 bar (15000 kPa), caudal 70,0 ml/min durante 25 min. UV controlado a 265 nm. El isómero (*S*), compuesto **A34** se eluyó a 7,45 min. (13,4 mg, 100 % de ee, rendimiento = 19,28 %) y el isómero (*R*), compuesto **A35** se eluyó a 18,57 min. (12,8 mg, 100 % de ee, rendimiento = 18,41 %). MS(ES): $m/z = 513,3$ $[M+H]^+$; Tiempo de retención de la HPLC 1,64 min y 2,54 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 7H), 7,43 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 5,01 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,69 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,13-1,04 (m, 3H).

Esquema 51

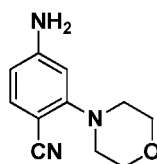


Intermedio **A37A**: (3-bromo-4-cianofenil)carbamato de di-*tert*-butilo



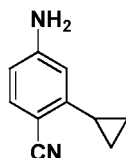
- 5 A una solución de 4-amino-2-bromobenzonitrilo (4,68 g, 23,75 mmol) en THF (60 ml) se le añadió TEA (6,62 ml, 47,5 mmol), DMAP (0,290 g, 2,375 mmol) y BOC-anhidrido (5,63 ml, 24,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. Esta se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A37A** (3,8 g, 40,3 %).
- 10 MS(ES): m/z = 420,8 $[M+Na]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 18H).

Intermedio **A37B**: 4-amino-2-morfolinobenzonitrilo



- 15 A un vial se le añadió el intermedio **A37A** (300 mg, 0,755 mmol), morfolina (132 mg, 1,510 mmol), *tert*-butóxido sódico (109 mg, 1,133 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (69,2 mg, 0,076 mmol), Xantphos (87 mg, 0,151 mmol) y dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se tapó. Se calentó a 105 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El material en bruto se disolvió en DCM (15 ml) y se trató con TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH al 20 % en $CHCl_3$ y se inactivó cuidadosamente con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con $CHCl_3$. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 30-80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A37B** (62 mg, 40,5 %). MS(ES): m/z = 204,1 $[M+H]^+$.
- 20
- 25
- 30

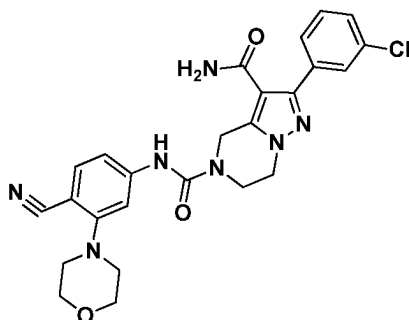
Intermedio **A37D**: 4-amino-2-ciclopropilbenzonitrilo



- 35 A un recipiente de microondas se le añadió ácido ciclopropilborónico (441 mg, 5,14 mmol), el intermedio **A37A** (510 mg, 1,284 mmol), THF (8 ml), una solución ac. 2 M de hidróxido potásico (2,57 ml, 5,14 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (148 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 min, y se calentó a 100 °C en un microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **A37C** en bruto que se usó tal cual, sin purificación adicional.
- 40

- A una solución del intermedio **A37C** en bruto en DCM (15 ml) se le añadió TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A37D** (84 mg, 41,4 %).
- 45 MS(ES): m/z = 159,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 1H), 1,06 - 0,94 (m, 2H), 0,80 - 0,63 (m, 2H).

Compuesto **A37**: 2-(3-clorofenil)-*N*⁵-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 5 A una solución de trifosgeno (25 mg, 0,084 mmol) en THF (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió una solución del intermedio **A37B** (35 mg, 0,172 mmol) y TEA (0,096 ml, 0,689 mmol) en THF (2 ml). La suspensión resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min, antes de la adición de una solución del intermedio **156E** (42,9 mg, 0,155 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el material en bruto que se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **A37** (8,2 mg, 9,4 %). MS(ES): *m/z* = 506,3 [M+H]⁺; Tiempos de retención de la HPLC 1,57 min, y 2,17 min. (Métodos de la HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,39 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,01 (s a, 2H), 3,73 (s a, 4H), 3,28 (m., 3H), 3,34 (s a, 1H).
- 10
- 15

Los compuestos descritos en la tabla 34 se sintetizaron de forma análoga al compuesto **A37** haciendo reaccionar el intermedio **156E** con las aminas correspondientes.

20

Tabla 34

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A38		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	435,4	1,46 2,42	H I
A39		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	505,4	1,68 2,59	H I

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A40		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	451,5	1,44 2,35	H I
A41		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	460,2	1,78 2,33	H I
A42		<i>N</i> ⁵ -(3-(<i>terc</i> -butilo)-4-cianofenil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	477,5	1,68 2,64	H I
A43		<i>N</i> ⁵ -(4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	496,2	1,94 2,51	H I
A44		2-(3-clorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(oxazol-2-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	463,3	1,48 2,33	H I

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A45		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(1,1-dioxidobenzo[b]tiofen-6-il)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	484,1	1,59 2,09	H I
A46		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	467,2	1,46 2,36	H I
A47		2-(3-clorofenil)-N ⁵ -(4-(2-metioxazol-5-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	451,2	1,41 2,24	H I

Los compuestos descritos en la tabla 35 se sintetizaron de forma análoga al compuesto **A37** haciendo reaccionar el intermedio **172B** con las correspondientes aminas.

5

Tabla 35

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A48		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	453,2	1,89 2,44	H I

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A49		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-morfolinofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	524,2	1,42 2,43	H I
A50		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-ciano-3-ciclopropilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	479,3	1,57 2,43	H I
A51		N ⁵ -(3-(<i>tert</i> -butil)-4-cianofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	495,3	1,95 2,63	H I
A52		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(1,1-dioxidobenzo[<i>b</i>]tiofen-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	503,3	1,43 2,17	H I

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A53		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	485,4	1,51	H
				2,43	I
A54		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(1-cianociclopropil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	479,2	1,56	H
				2,36	I

Los compuestos descritos en la tabla 36 se sintetizaron de forma análoga al compuesto **A37** haciendo reaccionar el compuesto **185A** con las aminas correspondientes.

5

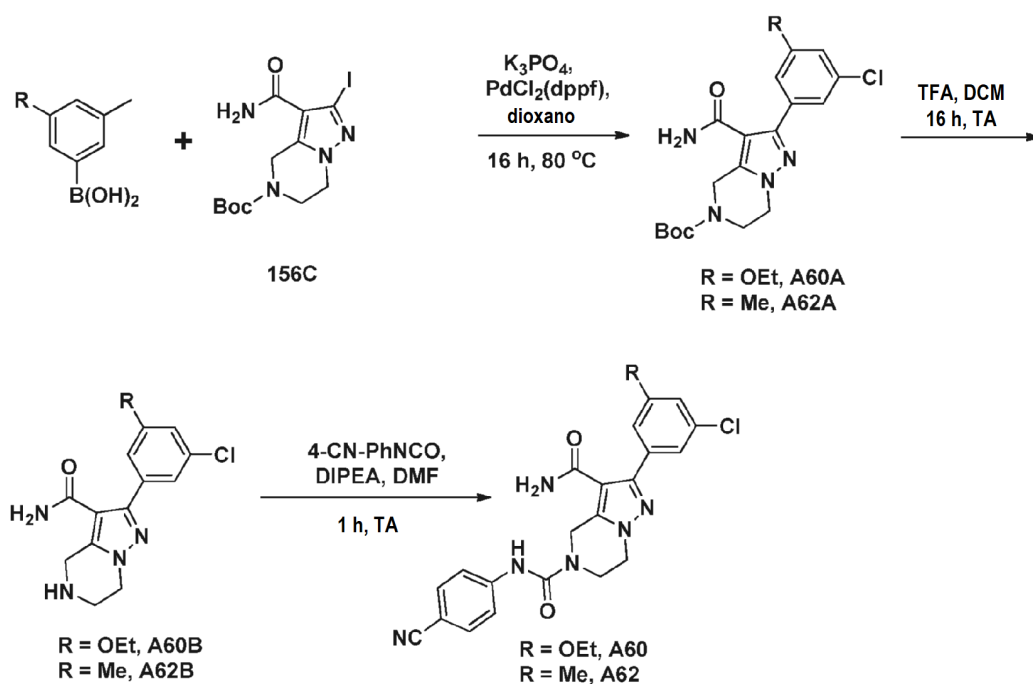
Tabla 36

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A55		N ⁵ -(4-ciano-3-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	419,3	1,62	H
				2,18	I
A56		2-(3-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida	45F3	F36	H
				2,21	I

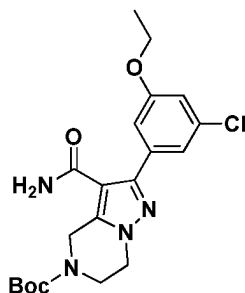
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	[M-H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A57		<i>N</i> ⁵ -(1,1-dioxidobenzo[b]tiofen-6-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	468,2	1,23 1,91	H I
A58		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(2-metiloxazol-5-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	435,4	1,15 2,09	H I
A59		2-(3-fluorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(4-(oxazol-2-il)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	447,3	1,32 2,19	H I

Esquema 52

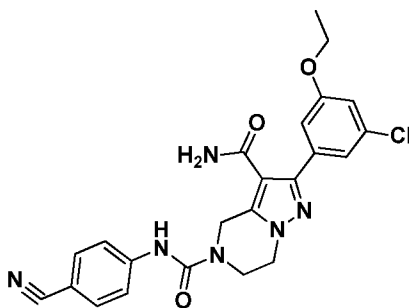


Intermedio **A60A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-5-etoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



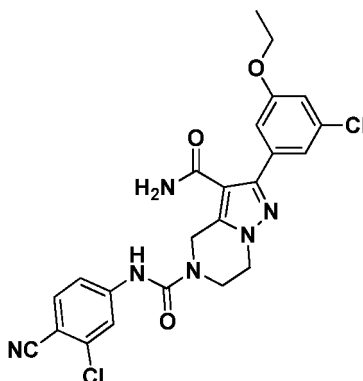
- 5 A un recipiente se le añadió ácido (3-cloro-5-etoxifenil)borónico (61 mg, 0,304 mmol), el intermedio **156C** (119 mg, 0,304 mmol), una solución ac. 2 M de K₃PO₄ (0,46 ml, 0,913 mmol), dioxano (6 ml) y PdCl₂(dppf) (22,27 mg, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 min, y después se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 20-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A60A** (62 mg, 40,5 %). MS(ES): *m/z* = 421,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,16 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,07 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto **A60**: 2-(3-cloro-5-etoxifenil)-*N*⁶-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



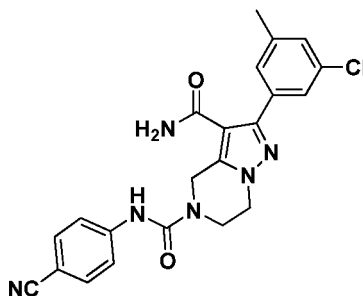
- 20 A una solución del intermedio **A60A** (60 mg, 0,143 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). Después la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche antes de la eliminación de los volátiles para proporcionar el intermedio **A60B** en bruto en forma de una sal de TFA. Después se disolvió la sal de TFA en DMF (1 ml) y se trató con DIPEA (0,018 ml, 0,115 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (8,29 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tras lo cual se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **A60** (5,8 mg, 21,7 %). MS(ES): *m/z* = 463,3 [M-H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,71 min. y 2,53 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 - 7,64 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,07 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s a, 2H), 3,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto **A61**: *N*⁵-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-5-etoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



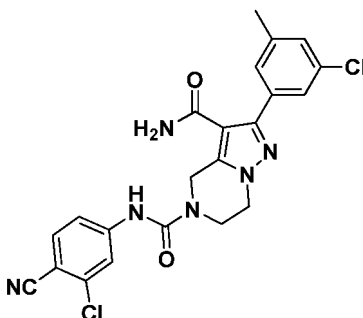
A una solución de trifosgeno (23,13 mg, 0,078 mmol) en THF (4 ml) se le añadió una solución de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (11,89 mg, 0,078 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,312 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. antes de la adición de una solución del intermedio **A60B** (25 mg, 0,078 mmol) en DMF (1 ML). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **A61** (26,5 mg, 68,1 %). MS(ES): *m/z* = 497,3 [M-H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,72 min. y 2,62 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,57 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8; 1,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,44 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 3,92 (m, 4H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto **A62**: 2-(3-cloro-5-metilfenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



El compuesto **A62** se sintetizó de forma análoga al compuesto **A60** haciendo reaccionar el **A62** desprotegido con 4-isocianatobenzonitrilo. El compuesto se purificó por HPLC preparativa. MS(ES): *m/z* = 433,3 [M-H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,65 min. y 2,51 min. (Métodos de la HPLC H e I). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,78 - 7,59 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s a, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 4,01 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H).

Compuesto **A63**: *N*⁵-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-cloro-5-metilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

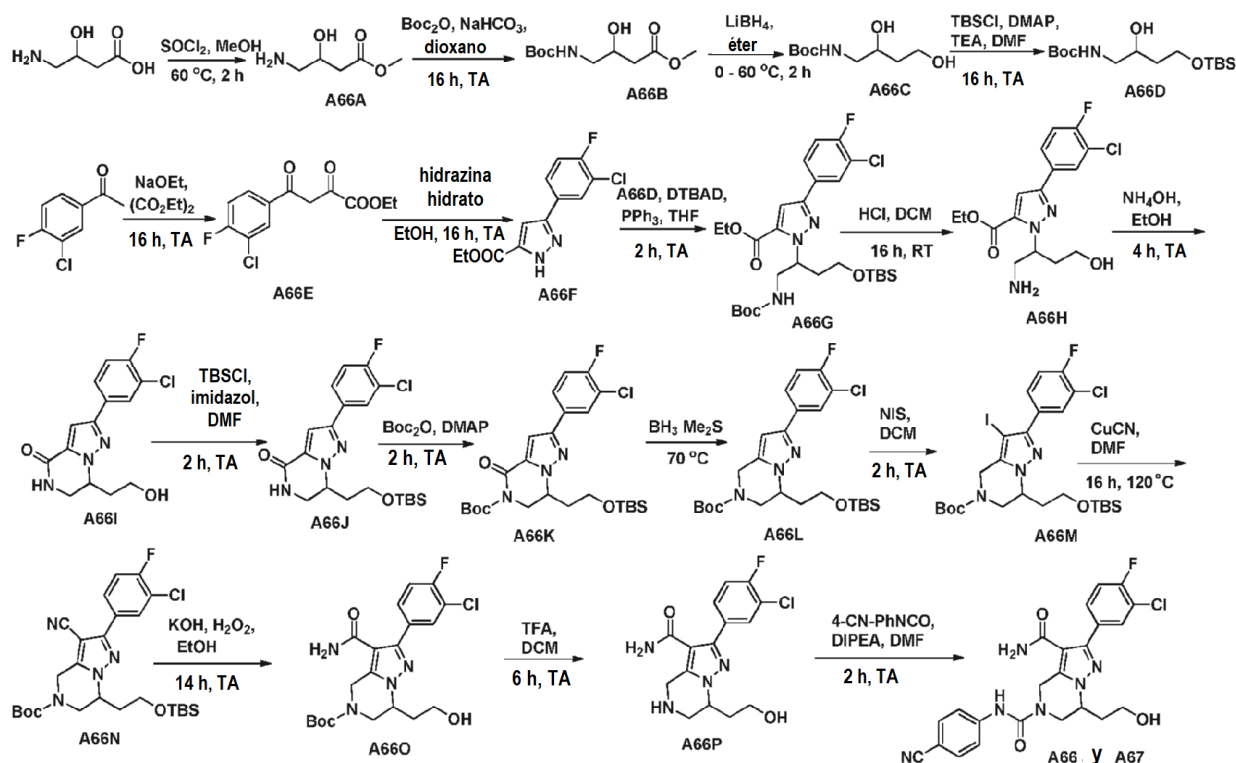


El compuesto **A63** se sintetizó de forma análoga al compuesto **A61** haciendo reaccionar el **A62A** con 4-

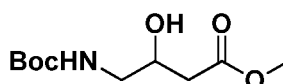
amino-2-clorobenzonitrilo. El compuesto se purificó por HPLC preparativa. MS(ES): $m/z = 467,2$ $[M-H]^+$; Tiempos de ret. de la HPLC 2,07 min. y 2,71 min. (Métodos de la HPLC H e I). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,25 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,07-3,93 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

5

Esquema 54



10 Intermedio **A66B**: 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-clorobutanoato de metilo

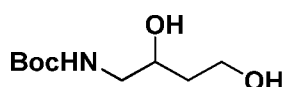


15 A una suspensión de ácido 4-amino-3-hidroxi-2-clorobutanoico (17,8 g, 149 mmol) en MeOH (150 ml) y DMF (2 ml) a $0^\circ C$ se le añadió $SOCl_2$ (23,99 ml, 329 mmol) gota a gota mediante un embudo de goteo. La mezcla de reacción se convirtió gradualmente en una solución transparente. Se agitó a TA durante 30 min y después se calentó a $60^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se suspendió en dioxano (150 ml) y se añadió a una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (74,7 ml, 149 mmol). Se añadió BOC-anhídrido (41,6 ml, 179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche tras lo cual esta se diluyó con partes iguales de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con un gradiente del 30-70 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66B** (25 g, 71,7 % en dos etapas). RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 4,22 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 9H).

20

25

Intermedio **A66C**: (2,4-dihidroxi-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoato de metilo



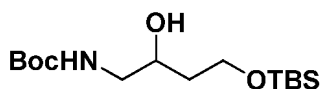
30

A una solución del intermedio **A66B** (25 g, 107 mmol) en éter dietílico (200 ml) y MeOH (7,59 ml, 188 mmol) a $0^\circ C$ se le añadió $LiBH_4$ (3,50 g, 161 mmol) en porciones cuidadosamente. La reacción se agitó a TA durante 1 h y se calentó a $60^\circ C$ durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con partes iguales de solución ac. saturada de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se

extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **A66C** (19 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Se usó tal cual, sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,03 -3,77 (m, 3H), 3,30 (ddd, *J*= 14,1, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,22 -3,03 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

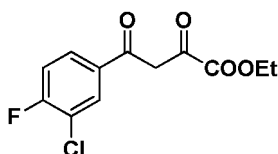
5

Intermedio **A66D**: (4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxibutil) carbamato de *tert*-butilo



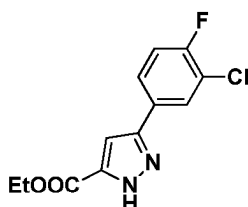
- 10 A una solución del intermedio **A66C** (10 g, 48,7 mmol) y TEA (2,55 ml, 18,30 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió TBS-Cl (8,08 g, 53,6 mmol) y DMAP (0,060 g, 0,487 mmol). Se dejó en agitación a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con partes iguales de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 240 g, eluyendo con un gradiente del 10 - 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66D** (12 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,99 -3,72 (m, 3H), 3,41 -3,22 (m, 1H), 3,22 -3,03 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,96 - 0,84 (m, 9H), 0,19 - 0,06 (m, 6H).

- 20 Intermedio **A66E**: 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



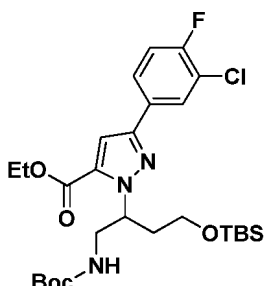
- 25 El intermedio **A66E** se preparó de manera análoga al intermedio **A1C** haciendo reaccionar 1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona con oxalato de dietilo. MS(ES): *m/z* = 273,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,10 (dd, *J*= 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J*=8,8, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 6,95 (m, 1H), 4,44 (c, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,45 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

- 30 Intermedio **A66F**: 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 35 El intermedio **A66F** se preparó de manera análoga al intermedio **A1D** haciendo reaccionar el intermedio **A66E** con hidrazina hidrato. MS(ES): *m/z* = 269,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,91 (dd, *J*=7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (ddd, *J*= 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,45 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

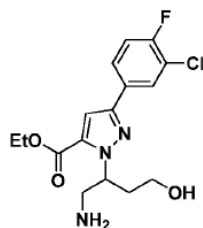
- 40 Intermedio **A66G**: 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,3,3,12,12-hexametil-10-oxo-4,11-dioxa-9-aza-3-silatridecan-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución del intermedio **A66F** (10,7 g, 40 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió el intermedio **A66D**

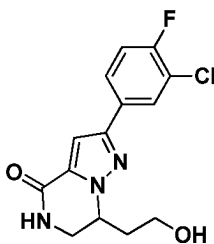
(15,25 g, 48 mmol), TEA (5,6 ml, 40 mmol), trifenilfosfina (10,5 g, 40 mmol) y DTBAD (9,17 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con partes iguales de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con un gradiente del 10 - 40 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66G** (16,5 g, 73 %). MS(ES): $m/z = 592,3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermedio **A66H**: 1-(1-amino-4-hidroxibutan-2-il)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, sal bis HCl



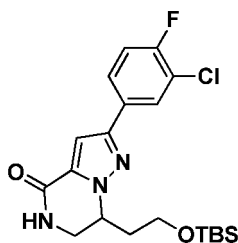
A una solución del intermedio **A66G** (6,1 g, 10,70 mmol) en DMC (120 ml) se le añadió solución de HCl 4 M en dioxano (10,70 ml, 42,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. El intermedio **A66H** precipitado se recogió por filtración. Se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): $m/z = 356,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A66I: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



A una suspensión del intermedio **A66H** (4,20 g, 10,7 mmol) en etanol (80 ml) se le añadió una solución al 30 % en agua de (80 ml, 3697 mmol). Se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El intermedio **A66I** en bruto se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): $m/z = 310,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,27 (s a, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,7, 4,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,74 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 3,79 (ddd, $J = 13,3, 4,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,50 (ddd, $J = 13,4, 5,6, 3,4$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 13,8, 6,0$ Hz, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 1H).

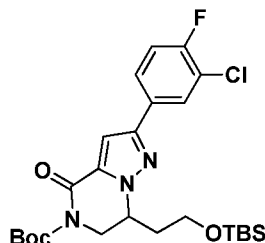
Intermedio **A66J**: 7-(2-((*tert*-butilditrietilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



A una suspensión del intermedio **A66I** en DCM (300 ml) y DMF (15 ml) se le añadió TEA (10,80 ml, 77 mmol), TBS-Cl (9,34 g, 62,0 mmol) y DMAP (0,316 g, 2,58 mmol). La suspensión se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con un gradiente del 0 - 40 % de EtOAc en DMC). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66J** (17,8 g, 81 %). MS(ES): $m/z = 446,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{cloroformo}-d$) δ ppm 7,91 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,6, 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 6,25 (s a, 1H), 4,78 - 4,51 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 3H), 3,72 (ddd, $J = 13,1, 5,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 2,23 -

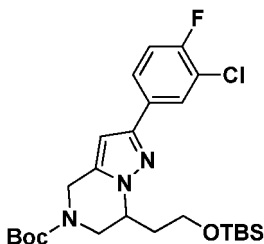
1,96 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 9H), 0,18 - 0,05 (m, 6H).

Intermedio **A66K**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



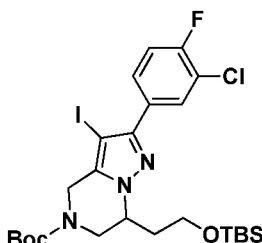
A una suspensión del intermedio **A66J** (13,64 g, 32,2 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadió DMAP (5,90 g, 48,3 mmol) y BOC-anhídrido (8,96 ml, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se convirtió en una solución transparente tras 5 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 240 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66K** (17,8 g, 81 %). MS(ES): m/z = 524,4 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,90 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,5, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 4,84 - 4,63 (m, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 2H), 4,05 - 3,79 (m, 2H), 2,51 - 2,24 (m, 1H), 2,03 (dtd, J =14,4, 7,2, 2,3 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Intermedio **A66L**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A66K** (1,5 g, 2,86 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución 2 M de $BH_3 \cdot Me_2S$ en THF (4,29 ml, 8,59 mmol) gota a gota a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió a 0 °C. Esta se inactivó cuidadosamente con MeOH. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con partes iguales de solución ac. saturada de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **A66L** (1,2 g, 82 %), que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 510,3 $[M+H]^+$.

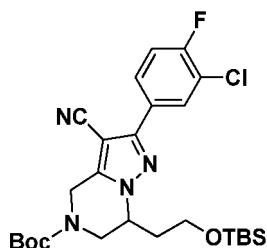
Intermedio **A66M**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A66L** (3,53 g, 6,92 mmol) en DMC (25 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió NIS (1,868 g, 8,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-25 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A66M** (3 g, 76 %). MS(ES): m/z = 636,2 $[M+H]^+$.

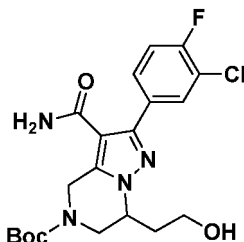
Intermedio **A66N**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-

5(4*H*)-carboxilato de terc-butilo



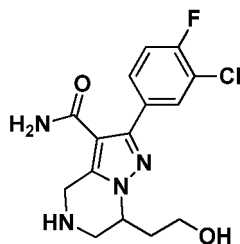
- 5 A una solución del intermedio **A66M** (3 g, 4,72 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió cianuro de cobre (I) (1,056 g, 11,79 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 2 min y se calentó a 120 °C durante una noche. Se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se pasó a través de una capa de CELITE®. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-35 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **66N** (1,2 g, 48 %). MS(ES): $m/z = 557,2$ $[M+Na]^+$.

Intermedio **A66O**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



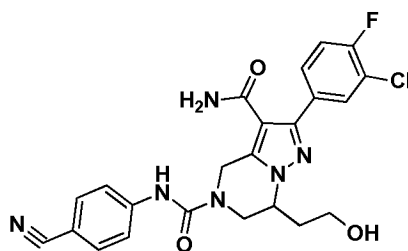
- 15 A una solución del intermedio **A66N** (1,2 g, 2,242 mmol) en etanol (10 ml) y THF (10 ml) se le añadió una solución ac. 5 M de hidróxido potásico (2,242 ml, 11,21 mmol) y H₂O₂ (4,58 ml, 44,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con partes iguales de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio **A66O** en bruto (820 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): $m/z = 439,1$ $[M+H]^+$.

- 25 Intermedio **A66P**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida, sal TFA



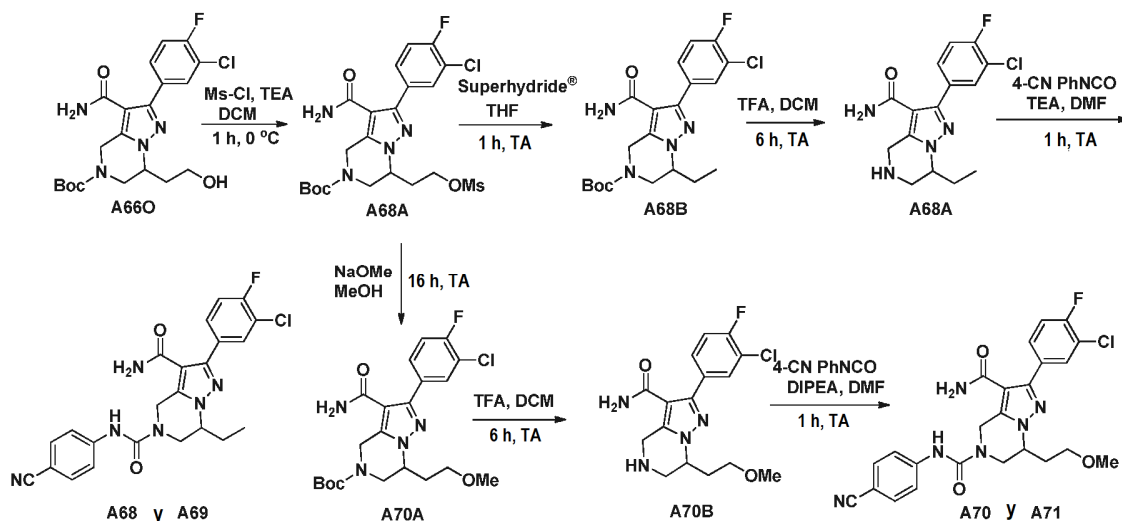
- 30 A una solución del intermedio **A66O** (95 mg, 0,216 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró para proporcionar la sal TFA del intermedio **A66P** que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): $m/z = 339,1$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A66** y **A67**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-7-(2-hidroxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

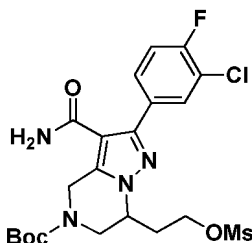


A una solución del intermedio **A66P** (35 mg, 0,093 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,033 ml, 0,187 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocyanatobenzonitrilo (22,34 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A66** y **A67**. El racemato se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar el enantiómero **A66** (tiempo de retención 11,42 min, 11,9 mg, 23,9 %) y el enantiómero **A67** (tiempo de retención 13,16 min, 12,8 mg, 25,7 %). Método de la HPLC quiral: Columna preparativa IA 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO₂, 130 bar (13000 kPa); Caudal: 70 ml/min durante 16 min.; MS(ES): *m/z* = 481,5 [M-H]⁺; Tiempo de ret. de la HPLC 1,32 min. y MS(ES): *m/z* = 483,5 [M+H]⁺ Tiempo de ret. 2,22 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,57 (m, 5H), 7,48 (t, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,80 (d, *J*= 17,2 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (d, *J*= 10,3 Hz, 1H), 3,69 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 2,15 - 2,19 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H).

Esquema 55



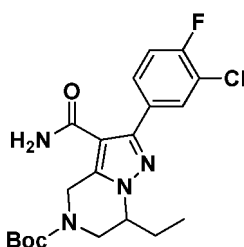
Intermedio **A68A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-((metilsulfonyl)oxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A68O** (500 mg, 1,139 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TEA (0,206 ml, 1,481 mmol) y MsCl (0,107 ml, 1,367 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h antes de diluirla con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se

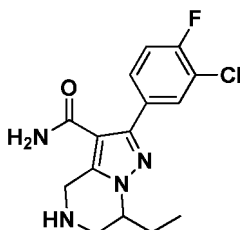
filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A68A** (380 mg, 65 %). MS(ES): m/z = 517,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,68 (dd, J =7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 5,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,76 -3,59 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,50 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,14 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 9H).

Intermedio **A68B**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



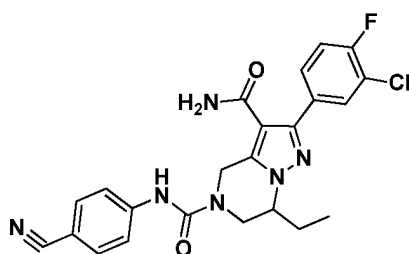
A una solución del intermedio **A68A** (200 mg, 0,387 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M en THF de SUPER-HYDRIDE® (1,934 ml, 1,934 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h antes de inactivarla con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A68B** (128 m g, 78 %). MS(ES): m/z = 423,1 [M+H]⁺.

Intermedio **A68C**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida, sal TFA



A una solución del intermedio **A68B** (160 mg, 0,378 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró para proporcionar la sal TFA del intermedio 68C que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 323,1 [M+H]⁺.

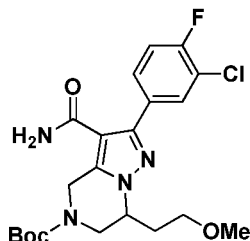
Compuestos **A68** y **A69**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-(4-cianofenil)-7-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **A68C** (40 mg, 0,092 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,064 ml, 0,366 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (13,20 mg, 0,092 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A68** y **A69**. El racemato se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar el enantiómero **A68** (tiempo de ret. 18,9 min, 9,7 mg, 22,7 %) y el enantiómero **A69** (tiempo de ret. 23,9 min, 10,1 mg, 23,6 %). Método de la HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK® OD 21 x 250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: dietilamina al 0,1 %/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantenido a 20 % - B al 100 % durante 38 minutos; Caudal: 15 ml/min; MS(ES): m/z = 465,5 [M-H]⁺; Tiempo de ret.

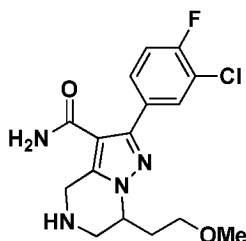
de la HPLC 1,69 min. y MS(ES): $m/z = 467,5$ $[M+H]^+$ Tiempo de ret. 2.58 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 5H), 7,47 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 5,01 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,8, 5,0$ Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H).

5 Intermedio **A70A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



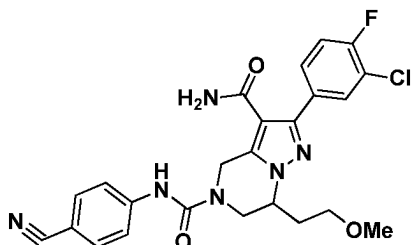
10 A una solución del intermedio **A68A** (170 mg, 0,329 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió solución al 25 % de metóxido sódico en MeOH (426 mg, 1,973 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el
15 producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A70A** (120 mg, 81 %). MS(ES): $m/z = 453,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 1H),
20 3,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 1H), 1,98 (ddt, $J = 14,3, 8,5, 5,8$ Hz, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 9H).

Intermedio **A70B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, sal TFA



25 A una solución del intermedio **A70A** (120 mg, 0,265 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró para proporcionar la sal TFA del intermedio **A70B** que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): $m/z = 353,0$ $[M+H]^+$.

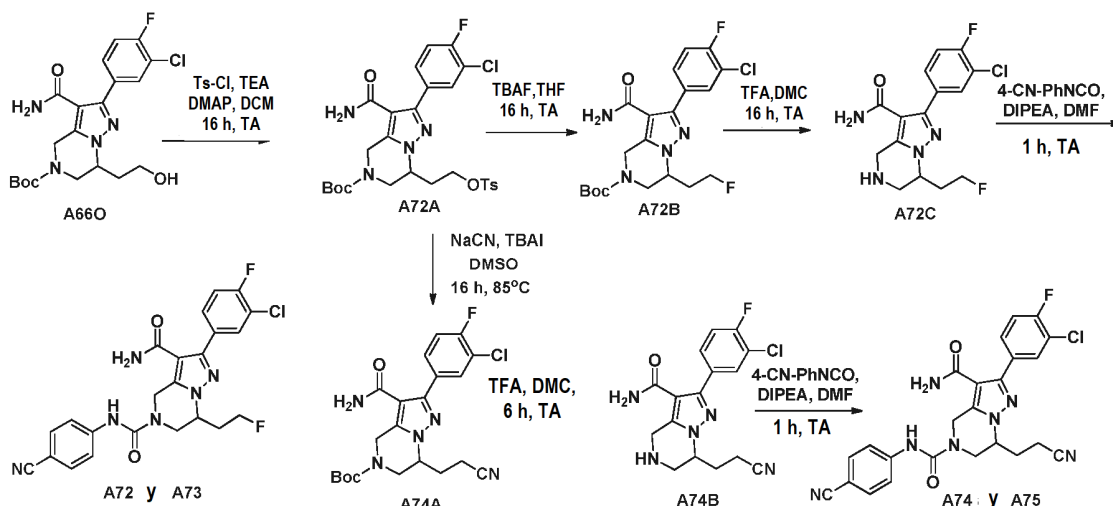
30 Compuestos **A70** y **A71**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(4-cianofenil)-7-(2-metoxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



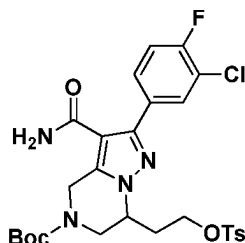
35 A una solución del intermedio **A70B** (35 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,026 ml, 0,150 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (16,21 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPFC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A70** y **A71**. El racemato se sometió a
40 separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar el enantiómero **A70** (tiempo de retención 35,0 min, 7,2 mg, 19,3 %) y el enantiómero **A71** (tiempo de retención 39,5 min, 7,5 mg, 20,1 %). Método de la HPLC quiral:

Columna: CHIRALPAK® IC-H 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 20 % en CO₂, 150 bar (15000 kPa); Caudal: 70 ml/min durante 42 min.; MS(ES): m/z = 495,5 [M-H]⁺; Tiempo de ret. de la HPLC 1,60 min. y MS(ES): m/z = 497,5 [M+H]⁺ Tiempo de ret. 2.48 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,66 (m, 5H), 7,48 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 5,02 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 13,8, 5,7 Hz, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 1H).

Esquema 56

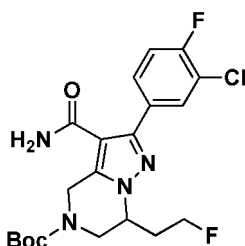


Intermedio **A72A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tosiloxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A66O** (0,76 g, 1,732 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TEA (0,483 ml, 3,46 mmol), TsCl (0,220 ml, 2,078 mmol) y DMAP (10,58 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A72A** (0,76 g, 76 %). MS(ES): m/z = 593,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 3H), 5,12 (s a, 1H), 4,73 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 14,1, 3,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 9H).

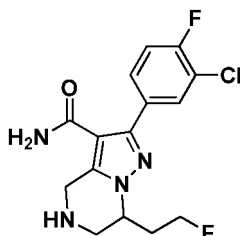
Intermedio **A72B**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-fluoroetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A72A** (260 mg, 0,438 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le

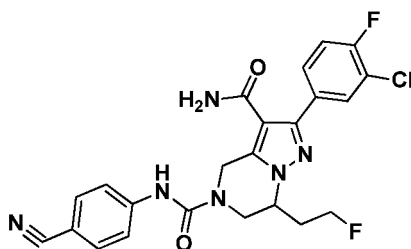
añadió una solución 1 M en THF de fluoruro de tetrabutilamonio (0,526 ml, 0,526 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A72B** (140 mg, 72 %). MS(ES): m/z = 441,1 [M+H]⁺.

Intermedio **A72C**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-fluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, sal TFA



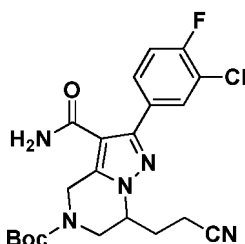
A una solución del intermedio **A72B** (140 mg, 0,318 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró para proporcionar la sal TFA del intermedio **A72C** que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 341,1 [M+H]⁺.

Compuestos **A72** y **A73**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(4-cianofenil)-7-(2-fluoroetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4H)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **A72C** (40 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,030 ml, 0,173 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (19,02 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A72** y **A73**. El racemato se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar el enantiómero **A72** (tiempo de retención 14,6 min, 12,3 mg, 28,8 %) y el enantiómero **A73** (tiempo de retención 18,4 min, 11,1 mg, 26 %). Método de la HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK® IC-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH al 30 % en CO₂, 150 bar (15000 kPa); Caudal: 70 ml/min durante 22 min.; MS(ES): m/z = 483,5 [M-H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,61 min y MS(ES): m/z = 485,5 [M+H]⁺ Tiempo de ret. 2,46 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 5H), 7,48 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 5,00 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 12,5, 5,9 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 2,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

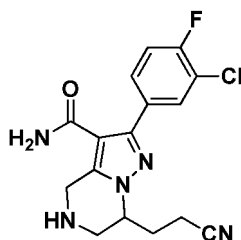
Intermedio **A74A**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A72A** (180 mg, 0,304 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió yoduro de tetrabutilamonio (11,21 mg, 0,030 mmol) y cianuro sódico (74,4 mg, 1,518 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h y se enfrió a TA. Se diluyó con partes iguales de agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se

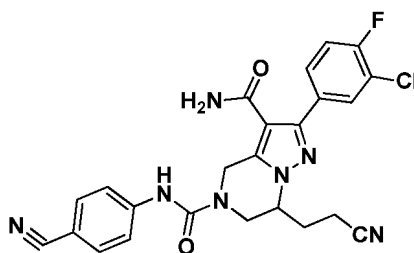
extrajo dos veces más con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente del 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio A74A (80 mg, 59 %). MS(ES): m/z = 448,1 [M+H]⁺.

Intermedio **A74B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-carboxamida, sal TFA



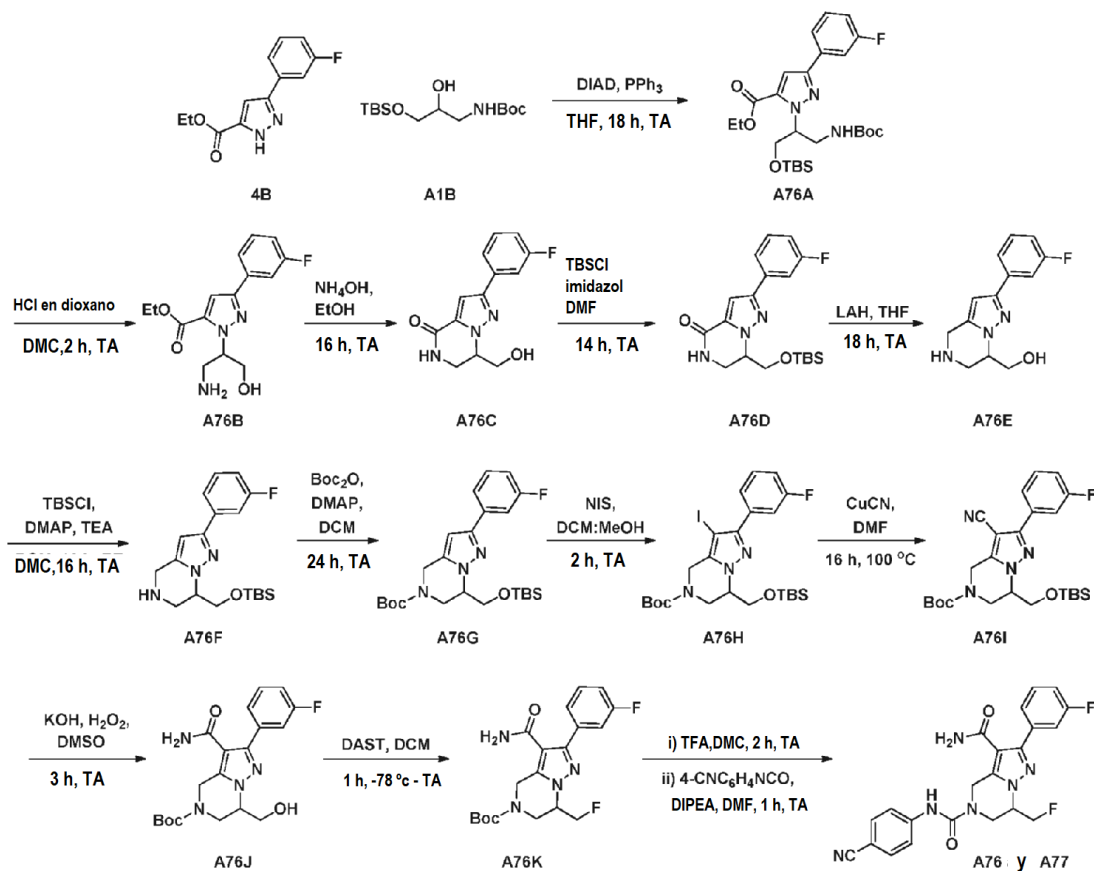
A una solución del intermedio **A74A** (80 mg, 0,179 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró para proporcionar la sal TFA del intermedio **A74B** que se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 348,1 [M+H]⁺.

Compuestos **A74** y **A75**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]piracinc-3,5(4*H*)-dicarboxamida

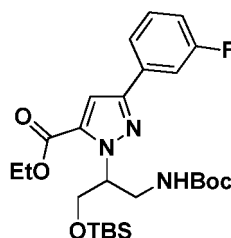


A una solución del intermedio **A74B** (40 mg, 0,087 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,030 ml, 0,173 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (18,73 mg, 0,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h tras lo cual se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **A74** y **A75**. El racemato se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar el enantiómero **A74** (tiempo de retención 48,0 min, 5 mg, 11,7 %) y el enantiómero **A75** (tiempo de retención 50,9 min, 5,5 mg, 12,9 %). Método de la HPLC quiral: Columna: CHIRALPAK® IC-H, 30 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: MeOH al 20 % en CO₂, 150 bar (15000 kPa); Caudal: 70 ml/min durante 60 min.; MS(ES): m/z = 490,5 [M-H]⁺; Tiempo de ret. de la HPLC 1,47 min. y MS(ES): m/z = 492,5 [M+H]⁺ Tiempo de ret. 2,27 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,58 (m, 5H), 7,48 (t, *J* = 92 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,24 (s a, 1H), 5,03 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,44 (s a, 1H), 4,07 (dd, *J* = 13,4, 4,6 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,79 (s a, 2H), 2,22 (dd, *J* = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H).

Esquema 57

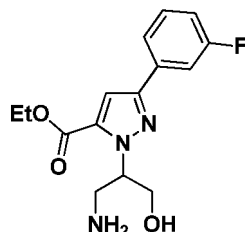


- 5 Intermedio **A76A**: 3-(3-fluorofenil)-1-(2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



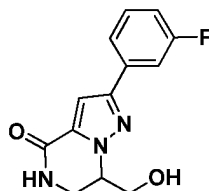
- 10 A un matraz cargado con trifenilfosfina (2,93 g, 11,16 mmol), cerrado herméticamente con un septo y purgado con una atmósfera seca de hidrógeno, se le añadió THF (20 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió DIAD (2,170 ml, 11,16 mmol) mediante una jeringa dando como resultado una solución espesa de color amarillo lechoso. Se añadió una solución del intermedio **A1B** (3,28 g, 10,73 mmol) en THF (5,0 ml) a la solución enfriada en hielo. Después de 15 minutos, se añadió pirazol **4B** (2,01 g, 8,58 mmol) en forma de una solución en THF (5,0 ml). Después se dejó calentar la reacción a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite en bruto. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con de 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76A** (4,5 g, 80 %) en forma de un jarabe espeso. MS(ES): *m/z* = 522,09 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 -7,60 (2 H, m), 7,32 -7,41 (1 H, m), 7,12 (1 H, s), 6,99 -7,07 (1 H, m), 5,52 - 5,64 (1 H, m), 4,92 - 5,07 (1 H, m), 4,37 (2 H, c, *J* = 7,28 Hz), 3,97 (2 H, d, *J* = 6,53 Hz), 3,67 -3,83 (2 H, m), 1,37 - 1,50 (9 H, m), 0,75 - 0,86 (9 H, m), 0,04 - 0,11 (2 H, m), -0,12-0,00 (6 H, m).
- 20
- 25

Intermedio **A76B**: 1-(1-amino-3-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



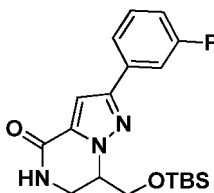
- 5 A una solución enfriada en hielo del intermedio **A76A** (4,35 g, 8,34 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (12,5 ml, 50,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. El precipitado de color blanco que se generó se eliminó por filtración y la torta de filtro se lavó con éter dietílico. El sólido se secó al vacío durante 16 h para proporcionar el intermedio **A76B** en forma de una sal de HCl (2,56 g, >98 %). MS(ES): m/z = 308,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,04 (1 H, s a.), 7,72 - 7,80 (1 H, m), 7,44 - 7,54 (1 H, m), 7,13 - 7,23 (1 H, m), 5,46 - 5,58 (1 H, m), 5,24 (1 H, s a), 4,35 (2 H, c, J = 7,11 Hz), 3,58 - 3,80 (3 H, m), 3,40 (1 H, d, J = 11,29 Hz), 1,31 - 1,40 (2H, m).

Intermedio **A76C**: 2-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



- 15 A una suspensión del intermedio **A76B** (2,56 g, 8,34 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió NH_4OH (32,5 ml, 334 mmol, 40 % en peso). Después de unos momentos, se homogeneizó la mezcla de reacción y la solución se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La solución acuosa se neutralizó a pH =7 usando una solución acuosa 1,0M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el intermedio **A76C** (2,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 261,97 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,49 - 7,61 (2 H, m), 7,36 - 7,45 (1 H, m), 7,16-7,21 (1 H, s), 7,06 (1 H, tdd, J = 8,41, 8,41, 2,51, 1,00 Hz), 6,28 (1 H, s a), 4,56 - 4,67 (1 H, m), 4,07 - 4,23 (2 H, m), 3,72 - 3,85 (2 H, m), 3,14 - 3,37 (1 H, m).

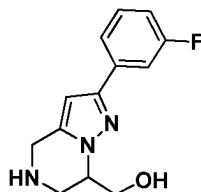
Intermedio **A76D**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



- 30 A una solución del intermedio **A76C** (11,5 g, 44,1 mmol) en DMF (120 ml) se le añadió imidazol (3,66 g, 53,8 mmol) y TBSCl (7,64 g, 50,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La solución se concentró y el material en bruto se diluyó con partes iguales de agua y DCM (250 ml cada una). La capa orgánica se separó y se lavó varias veces más con agua antes de secarse sobre sulfato sódico y concentrarse para proporcionar el intermedio **A76D** (13,57 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 375,95 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,52 - 7,63 (1 H, m), 7,35 - 7,46 (1 H, m), 7,13 - 7,20 (1 H, m), 6,99 - 7,11 (1 H, m), 6,01 - 6,25 (1 H, m), 4,48 - 4,62 (1 H, m), 4,10 (1 H, dd, J = 10,04, 4,27 Hz), 3,84 - 4,03 (3 H, m), 0,90 - 0,93 (9 H, m), 0,07 - 0,12 (6 H, m).

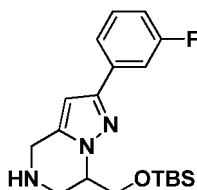
40

Intermedio **A76E**: (2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-7-il)metanol



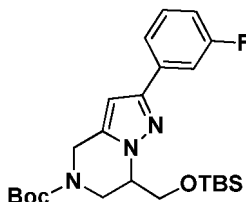
- 5 A una solución del intermedio **A76D** (5,162 g, 13,75 mmol) en THF (125 ml) enfriado a -15 °C, se introdujo una solución 1 M de LAH en THF (38,5 ml, 38,5 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente a -15 °C con la adición secuencial de H₂O (38,5 ml), NaOH (solución ac. al 15 %, 38,5 ml) y H₂O (114 ml). Después se dejó la suspensión en agitación a TA durante 30 minutos, seguido de la adición de MgSO₄ anhidro. La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y después se eliminaron los inorgánicos por filtración. La torta de filtro se lavó con DCM (150 ml). El filtrado bifásico se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La capa acuosa se extrajo después con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio **A76E** (3,41 g, >98 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. MS(ES): m/z = 247,94 [M+H]⁺. RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 (1 H, dt, J = 7,84, 1,10 Hz), 7,48 (1 H, ddd, J = 10,16, 2,51, 1,63 Hz), 7,31 - 7,40 (1 H, m), 6,96 - 7,04 (1 H, m), 6,32 (1 H, s), 4,26 - 4,35 (1 H, m), 4,07 - 4,15 (2 H, m), 4,01 - 4,07 (1 H, m), 3,91 - 3,98 (1 H, m), 3,41 (1 H, dd, J = 13,30, 4,77 Hz), 3,12 (1 H, dd, J = 13,18, 7,15 Hz).

Intermedio **A76F**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



- 25 A un matraz cargado con el intermedio **A76E** (3,41 g, 13,79 mmol) se le añadió DMAP (0,084 g, 0,690 mmol) y trietilamina (2,307 ml, 16,55 mmol). La mezcla de reacción se disolvió en DCM (125 ml) y finalmente se añadió TBSCl (2,286 g, 15,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó después en agitación a 22 °C durante 16 h, tras lo cual la mezcla se diluyó con una solución ac. saturada de NaHCO₃ y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro. El intermedio **A76F** (5,12 g, 92 %) se encontró que era 90 % puro y se llevó a la protección de amina con Boc-anhídrido sin purificación adicional. MS(ES): m/z = 361,94 [M+H]⁺.

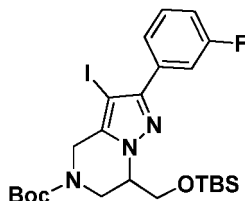
Intermedio **A76G**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



- 35 A una solución del intermedio **A76F** (4,33 g, 11,98 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió trietilamina (6,68 ml, 47,9 mmol) y DMAP (0,073 g, 0,599 mmol). A la solución incolora se le añadió después dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,92 g, 17,97 mmol) dando como resultado la evolución del gas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 22 °C durante 24 h antes de inactivarse con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76G** (4,87 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro. MS(ES): m/z = 461,77 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 - 7,58 (1 H, m), 7,35 (1 H, td, J = 8,03, 6,02 Hz), 6,95 - 7,05 (1 H, m), 6,29 - 6,39 (1 H, m), 4,55 - 4,79 (2 H, m), 4,33 (1

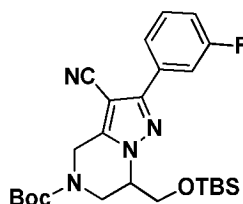
H, s a), 4,06 - 4,22 (2 H, m), 3,74 - 4,03 (2 H, m), 1,49 - 1,54 (9 H, m), 0,83 - 0,95 (9 H, m), -0,01 - 0,14 (6 H, m).

Intermedio **A76H**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



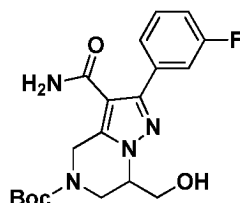
A una solución del intermedio **A76G** (4,87 g, 10,6 mmol) en DCM (56 ml) y MeOH (14 ml) se le añadió NIS (7,12 g, 31,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 90 min. Después la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76H** (5,70 g, 92 %) en forma de un sólido pegajoso. MS(ES): m/z = 587,95 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,65 (1 H, cd, J = 7,78, 0,84 Hz), 7,54 - 7,60 (1 H, m), 7,36 - 7,44 (1 H, m), 7,08 (1 H, tdd, J = 8,44, 8,44, 2,57, 0,88 Hz), 4,50 - 4,71 (1 H, m), 4,41 - 4,49 (1 H, m), 4,02 - 4,40 (3 H, m), 3,83 - 3,99 (1 H, m), 3,75 - 3,82 (1 H, m), 1,53 (8 H, s), 0,84 - 0,93 (10 H, m), -0,01 - 0,15 (6 H, m).

Intermedio **A76I**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-3-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A un matraz equipado con un condensador de reflujo y cargado con el intermedio **A76H** (3,84 g, 6,54 mmol) se le añadió DMF (43,6 ml) y cianuro de cobre (I) (1,463 g, 16,34 mmol). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la solución se filtró a través de una capa de CELITE®. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla de reacción en bruto en forma de un aceite de color verde oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 5-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76I** (1,441 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): m/z = 431,0 $[M+H_2O-OTfBu]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,62 - 7,83 (2 H, m), 7,39 - 7,51 (1 H, m), 7,08 - 7,19 (1 H, m), 4,67 - 4,96 (2 H, m), 4,34 (1 H, s a), 3,84 - 4,19 (4 H, m), 1,47 - 1,54 (9 H, m), 0,79 - 0,91 (9 H, m), -0,02 - 0,10 (6 H, m).

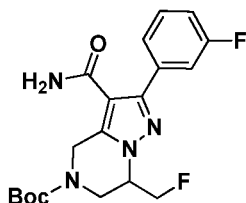
Intermedio **A76J**: 3-carbamoil-2-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución enfriada en hielo del intermedio **A76I** (1,44 g, 2,96 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió una solución ac. 5 M de KOH (2,96 ml, 14,8 mmol) y H₂O₂ (6,05 ml, 59,2 mmol, 30 % p/v en H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió después entre partes iguales de agua y EtOAc y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente del 75-100 % de EtOAc en hexanos). Las

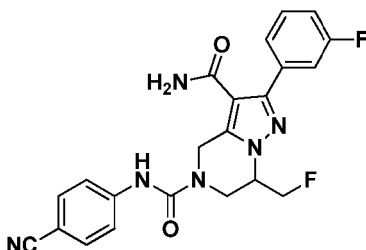
fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76J** (0,997 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco contaminado con dimetil sulfona. MS(ES): $m/z = 412,96$ $[M+Na]^+$.

Intermedio **A76K**: 3-carbamoil-7-(fluorometil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



Una suspensión del intermedio **A76J** (131,5 mg, 0,337 mmol) en DCM (5,5 ml) se dejó enfriar a -78 °C. Se añadió DAST (0,067 ml, 0,505 mmol) gota a gota a la solución que después se dejó enfriar TA. Después de agitar a TA durante 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. saturada de NaHCO₃ a 0 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con EtOAc al 75 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A76K** (52,8 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES): $m/z = 393,0$ $[M+H]^+$.

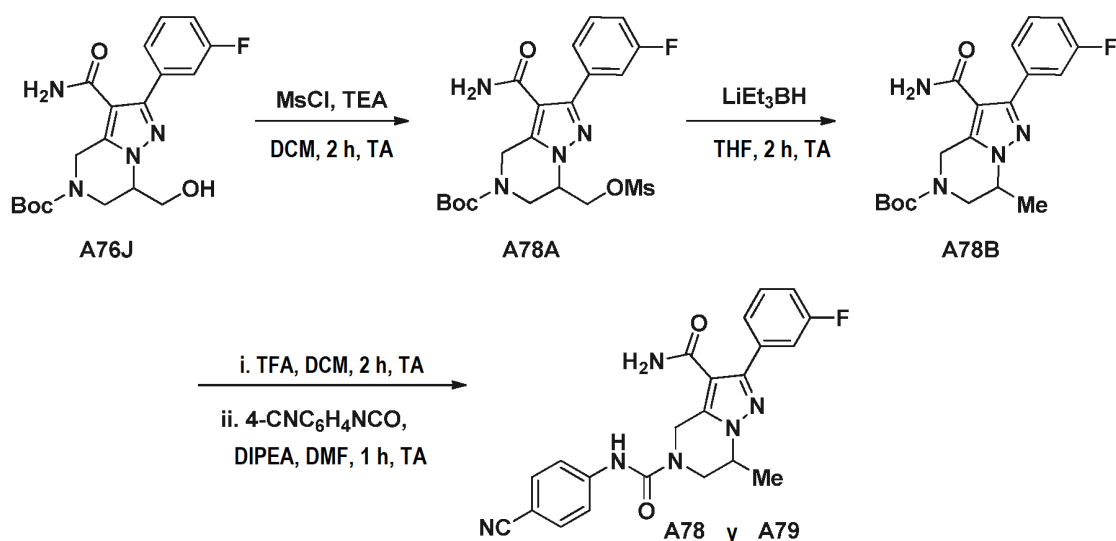
Compuestos **A76** y **A77**: *N*⁵-(4-cianofenil)-7-(fluorometil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



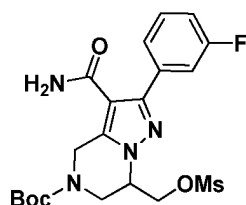
A una solución del intermedio **A76K** (0,053 g, 0,135 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,103 ml, 1,346 mmol). Después se dejó la mezcla de reacción en agitación a TA durante 3 h antes de eliminar los volátiles para proporcionar la sal bis TFA en bruto.

Después se disolvió la sal de TFA en DMF (1,3 ml) y se trató con DIPEA (0,117 ml, 0,673 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min. antes de la adición de 4-isocianatobenzonitrilo (0,039 g, 0,269 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h tras lo cual se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto deseado que se volvió a purificar mediante separación quiral usando SFC preparativa: CHIRALPAK® IA-H, 30 x 250 mm, 5 µm eluyendo con MeOH al 20 %: CO₂ al 80 % a 150 bar (15000 kPa) y 35 °C a 70 ml/min. El primer enantiómero eluyente, $t_r = 23$ min: compuesto (*S*)-**A76** (0,0166 g, 28 %) y el segundo enantiómero eluyente, $t_r = 35$ min: compuesto (*R*)-**A77** (0,0207 g, 34 %) se separaron de este modo. MS(ES), $m/z = 437,4$ $[M+H]^+$; Tiempos de ret. de la HPLC 1,44 min. y 2,18 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 - 7,74 (4 H, m), 7,35 - 7,57 (4 H, m), 7,17 - 7,33 (2 H, m), 4,77 - 5,11 (4 H, m), 4,59 - 4,72 (1 H, m), 4,18 (1 H, d, $J = 13,94$ Hz), 4,04 (1 H, dd, $J = 14,12, 6,42$ Hz).

Esquema 58

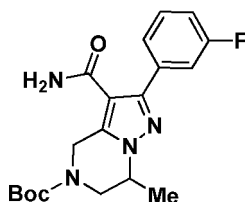


- 5 Intermedio **A78A**: 3-carbamoyl-2-(3-fluorofenil)-7-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una suspensión enfriada en hielo del intermedio **A76J** (148,2 mg, 0,380 mmol) en DCM (3,8 ml) se le añadió trietilamina (0,063 ml, 0,456 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonyl (0,032 ml, 0,418 mmol). La mezcla de reacción homogénea resultante se dejó calentar a TA y continuó en agitación durante otras 2 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución ac. saturada de NaHCO_3 . Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 60-85 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A78A** (0,0948 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES) : $m/z = 468,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15
- 20

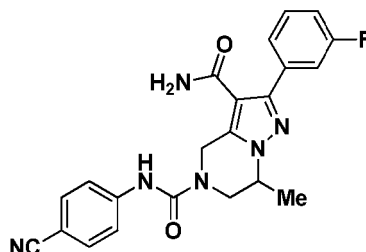
Intermedio **A78B**: 3-carbamoyl-2-(3-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 A una solución del intermedio **A78A** (0,0948 g, 0,202 mmol) en THF (2,0 ml) a TA se le añadió gota a gota una solución 1 M de LiEt_3BH en THF (2,02 ml, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó después cuidadosamente con una solución ac. saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo claro. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 50-90 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el intermedio **A78B** (0,029 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. MS(ES) : $m/z = 375,08$
- 30

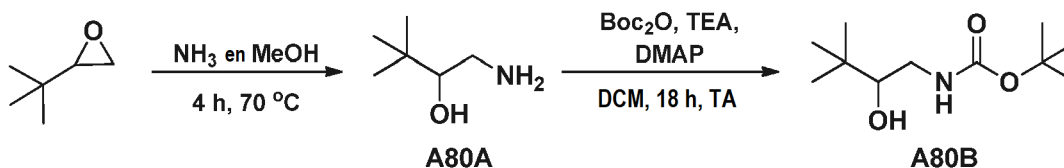
[M+H]⁺.

Compuestos **A78** y **A79**: *N*⁶-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

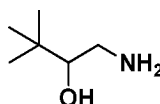


Los compuestos **A78** y **A79** se sintetizaron de forma análoga a los compuestos **A76** y **A77** haciendo reaccionar el **A78B** desprotegido con 4-isocianatobenzonitrilo. El compuesto se purificó por HPLC preparativa y se volvió a purificar mediante separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALCEL® OJ, 21 x 250 mm, 10 µm eluyendo con 65 % de dietilamina al 0,1 % en heptano: EtOH al 35 % a 15 ml/min. El primer enantiómero eluyente, *t*_r = 12,3 min: compuesto (*S*)-**A78** (0,009 g, 32 %) y el segundo enantiómero eluyente, *t*_r = 22,2 min: compuesto (*R*)-**A19** (0,009 g, 32 %) se separaron de este modo. MS(ES): *m/z* = 419,1 [M+H]⁺; Tiempos de ret. de la HPLC 1,40 min y 2,26 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 - 7,75 (4 H, m), 7,34 - 7,55 (4 H, m), 7,16 - 7,25 (2 H, m), 4,82 - 5,02 (2 H, m), 4,40 - 4,49 (1 H, m), 4,09 - 4,17 (1 H, m), 3,67 - 3,74 (1 H, m), 1,49 (3 H, d, *J* = 6,60 Hz).

Esquema 59

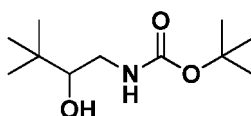


Intermedio **A80A**: 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ol



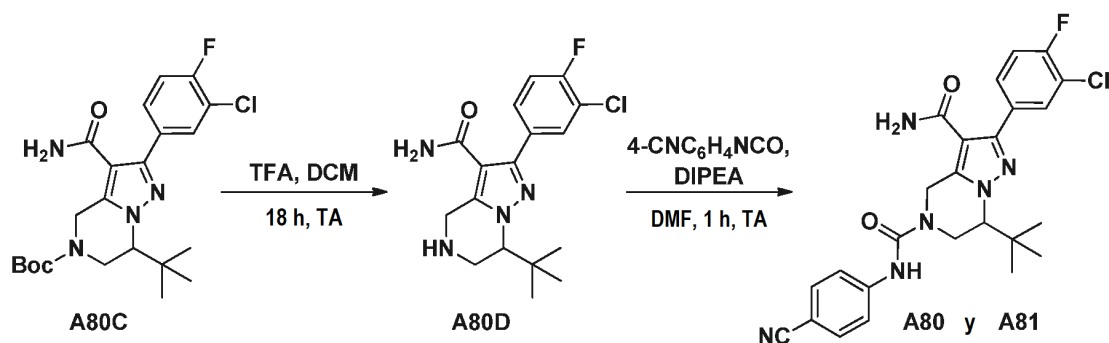
En un tubo cerrado herméticamente a presión a TA se añadieron 2-(*tert*-butilo)oxirano (1,0 g, 9,98 mmol) y amoniaco en metanol (7 N) (4,28 ml, 30,0 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El intermedio **A80A** en bruto (0,968, 83 % de rendimiento) se usó tal cual sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,15 - 2,88 (m, 1H), 2,66 - 2,46 (m, 1H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 0,88 - 0,73 (m, 9H).

Intermedio **A80B**: (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)carbamato de *tert*-butilo

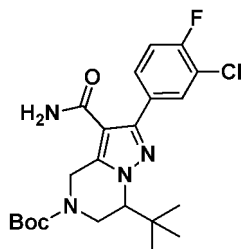


A una solución del intermedio **A80A** (0,812 g, 6,93 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (2,414 ml, 17,32 mmol), DMAP (0,042 g, 0,346 mmol), y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,268 g, 10,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A80B** (1,2 g, 80 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,07 - 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,3, 7,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (s, 9H).

Esquema 60

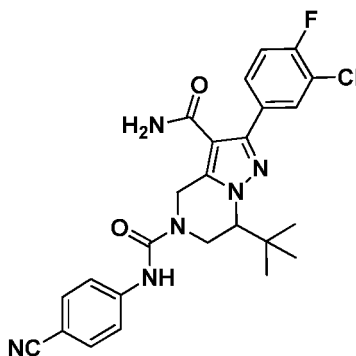


- 5 Intermedio **A80C**: 7-(*terc*-butilo)-3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



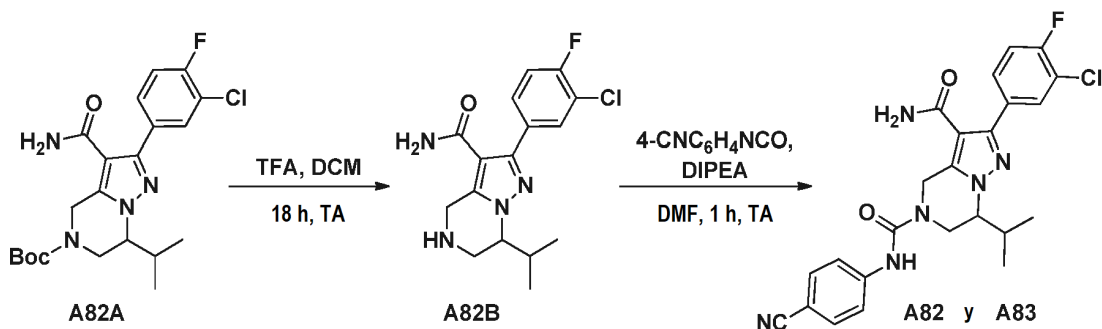
- 10 Se preparó el intermedio A80C usando una estrategia de síntesis análoga a la empleada para la preparación del intermedio A1N (esbozada en el esquema 41). Se usó el intermedio **A80B** en sustitución del intermedio **A1B** en la reacción inicial de acoplamiento de Mitsunobu. MS(ES) $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

- 15 Compuestos **A80** y **A81**: 7-(*terc*-butilo)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida

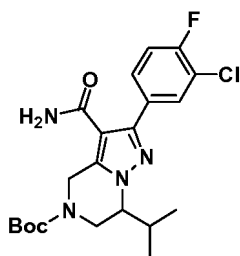


- 20 A una solución del intermedio **A80C** (0,305 g, 0,676 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (0,313 ml, 4,06 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 18 h. Después, la reacción se concentró a presión reducida y la bis sal de TFA en bruto del intermedio A80D (0,314 g, >98 % de rendimiento) se usó en la siguiente reacción sin purificación. A una solución del intermedio A80D (0,05 g, 0,143 mmol) en DMF (2 ml) a TA en atmósfera de nitrógeno se le añadió DIPEA (0,124 ml, 0,713 mmol) y 2,4-isocianatobenzonitrilo (0,041 g, 0,285 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por
- 25 HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener el producto racémico. El compuesto se volvió a purificar mediante separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AS, 21 x 250 mm, columna de 10 μ m eluyendo con heptanos al 80 % con dietilamina al 0,1 %: EtOH al 20 % a 15 ml/min y se monitorizó por UV a 254 nm. El primer enantiómero eluyente, $t_r = 10,9$ min: (*S*)-**A80** y el segundo enantiómero eluyente, $t_r = 17,1$ min: (*R*)-**A81** se separaron de este modo. MS(ES)
- 30 $m/z = 495$ $[M+H]^+$; Tiempos de ret. = 1,98 y 2,86 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 - 7,88 (1 H, m), 7,61 - 7,77 (6 H, m), 7,47 (1 H, t, $J = 8,99$ Hz), 7,20 - 7,45 (2 H, m), 5,07 - 5,18 (1 H, m), 4,71 - 4,84 (1 H, m), 4,53 - 4,64 (1 H, m), 4,17 (1 H, s a), 0,94 - 1,07 (9 H, m).

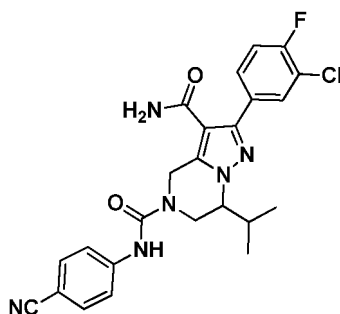
Esquema 61



- 5 Intermedio **A82A**: 3-carbamoyl-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



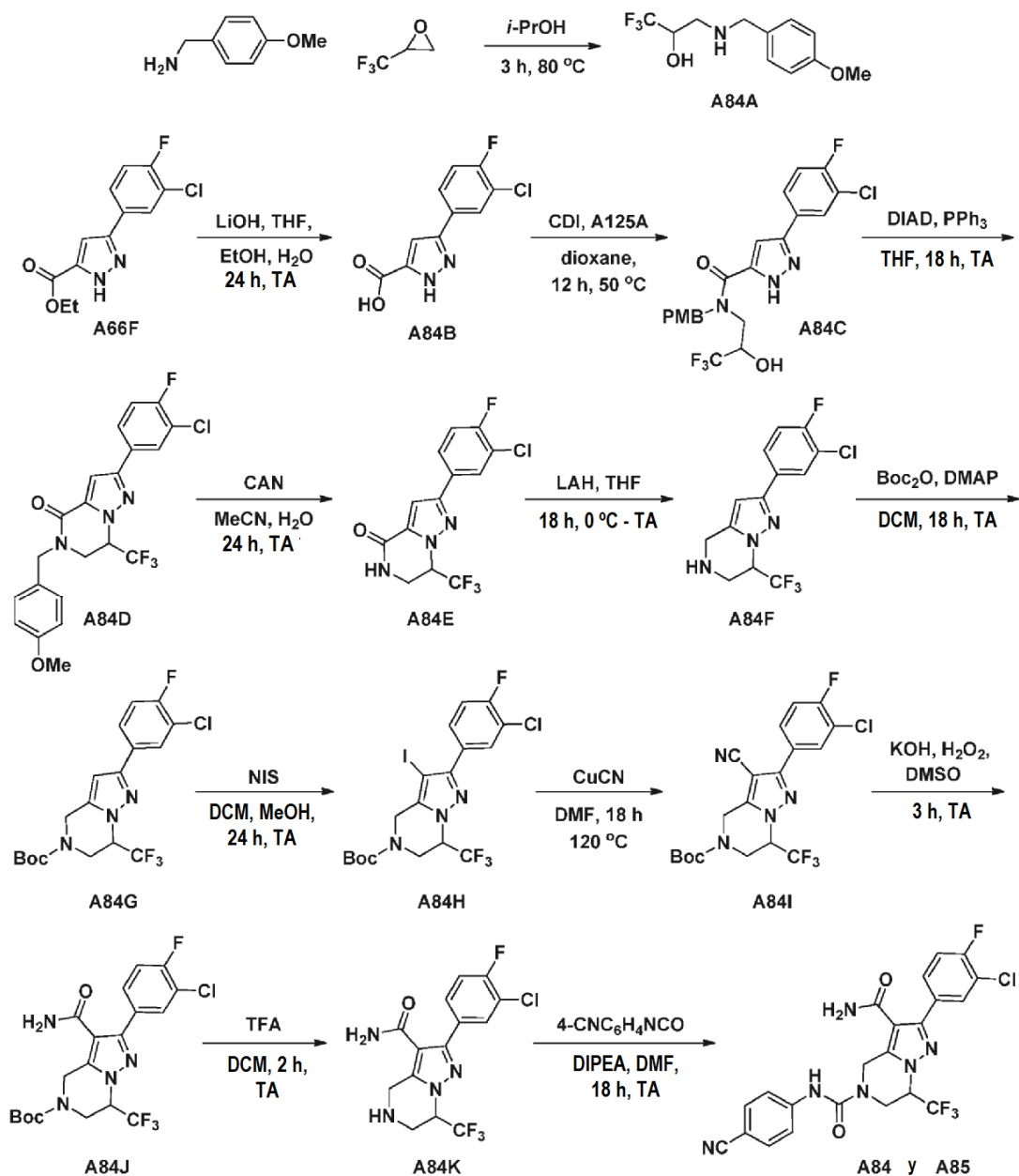
- 10 El intermedio **A82A** se preparó usando una estrategia de síntesis análoga a la empleada para la preparación del intermedio **A80C**. Se preparó un amino alcohol análogo al intermedio **A80B** comenzando con 2-(*tert*-propil)oxirano y se usó en sustitución del intermedio **A1B** en la reacción inicial de acoplamiento de Mitsunobu. MS(ES) m/z = 437 $[M+H]^+$.
- 15 Compuestos **A82** y **A83**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(4-cianofenil)-7-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



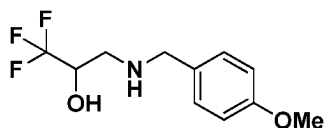
- 20 Los compuestos **A82** y **A83** se prepararon de manera análoga a los compuestos **A80** y **A81** usando el intermedio **A82B**. El compuesto racémico obtenido mediante HPLC preparativa se purificó adicionalmente mediante separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μ m eluyendo con 80 % de heptano con dietilamina al 0,1 %: EtOH al 20 % a 15 ml/min. El primer enantiómero eluyente, t_r = 18,4 min: (S)-**A82** y el segundo enantiómero eluyente, t_r = 25,1 min: (R)-**A83** se separaron de este modo. MS(ES) m/z = 481 $[M+H]^+$; Tiempos de ret. = 1,74 y 2,82 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,78 - 7,90 (1 H, m), 7,61 - 7,76 (5 H, m), 7,47 (1 H, t, J = 8,99 Hz), 7,14 - 7,43 (2 H, m), 4,82 - 5,03 (2 H, m), 4,16 - 4,24 (1 H, m), 4,12 (1 H, dd, J = 14,12, 4,95 Hz), 3,72 - 3,84 (1 H, m), 2,40 (1 H, cd, J = 13,11, 6,51 Hz), 1,01 (3 H, d, J = 6,91 Hz), 0,80 - 0,92 (3 H, m).

30

Esquema 62



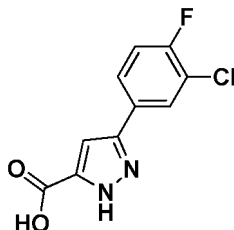
5 Intermedio **A84A**: 1,1,1-trifluoro-3-((4-metoxibencil)amino)propan-2-ol



10 A una solución de 2-(trifluorometil)oxirano (2,00 g, 17,8 mmol) en *iso*-propanol (20 ml) en un tubo a presión se le añadió (4-metoxifenil)metanamina (7,35 g, 53,5 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener Intermedio **A84A** (3,1 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

15 MS(ES) *m/z* = 287 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,04 (td, *J* = 7,8, 3,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,74 - 2,55 (m, 2H), 2,08 (s, 1H).

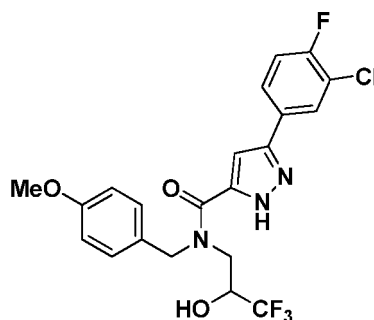
Intermedio **A84B**: Ácido 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



- 5 A una solución del intermedio **A66F** (5,0 g, 18,6 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (20 ml) a TA se le añadió una solución de LiOH (5,35 g, 223 mmol) en agua (6,67 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó a un pH de 2 usando una solución ac. conc. de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
- 10 (MgSO₄) y se concentraron para obtener el intermedio **A84B** (3,02 g, 67,4 % de rendimiento). El producto se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES) *m/z* = 241 [M+H]⁺.

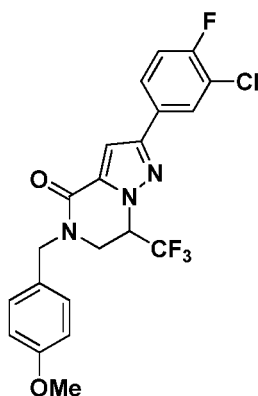
Intermedio **A84C**: 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

15



- A una solución del intermedio **A84B** (0,8 g, 3,32 mmol) en 1,4-dioxano calentada a 50 °C se le añadió CDI (0,593 g, 3,66 mmol). La reacción se calentó durante 30 min y se añadió el intermedio **A84A** (0,911 g, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante otros 30 min, a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84C** (1,015 g, 64,7 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 472 [M+H]⁺.
- 20
- 25

Intermedio **A84D**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-metoxibencil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



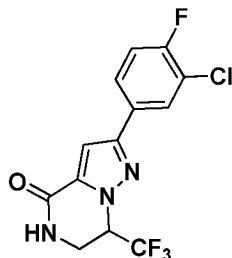
30

A una solución en agitación enfriada en hielo de trifetilfosfina (0,733 g, 2,80 mmol) en THF (30 ml) se le añadió DIAD (0,544 ml, 2,80 mmol) dando como resultado una solución espesa de color amarillo lechoso. Después de

10 min, se añadió una solución del intermedio **A84C** (1,015 g, 2,151 mmol) en THF (5,0 ml). La reacción se dejó enfriar después a TA y se agitó durante una noche.

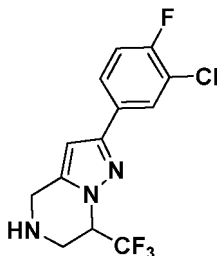
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se purificó mediante cromatografía BIOTAGE® (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente del 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84D** (0,614 g, 62,8 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 454 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,88 (dd, *J*=7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J*= 8,6, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 4H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 4H).

Intermedio **A84E**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



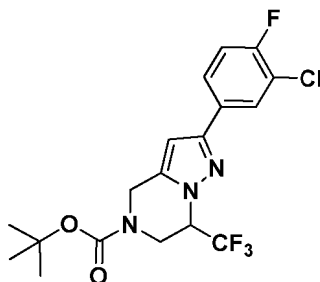
A una solución del intermedio **A84D** (0,405 g, 0,892 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (0,556 ml) a TA se le añadió CAN (1,957 g, 3,57 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna de 30x100 mm XTERRA® eluyendo con 30-100 % de B, durante 20 min. (Disolvente A: agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %). Las fracciones requeridas se combinaron y se concentraron para obtener el intermedio **A84E** (0,1 g, 34 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 334 [M+H]⁺.

Intermedio **A84F**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina



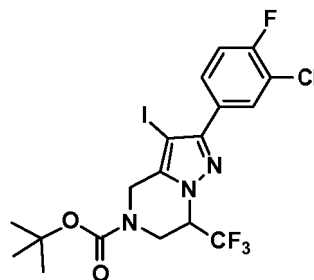
A una solución del intermedio **A84E** (0,1 g, 0,300 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de LAH (0,180 ml, 0,360 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió un equivalente adicional de FAH y la solución se calentó a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de una solución ac. saturada de sal de Rochelle. Después, la solución se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 0-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84F** (0,06 g, 63 % de rendimiento, contaminado con un 15 % del subproducto des-cloro). MS(ES) *m/z* = 320 [M+H]⁺.

Intermedio **A84G**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio **A84F** (0,06 g, 0,188 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,065 ml, 0,469 mmol), DMAP (1,146 mg, 9,38 μ mol) y Boc_2O (0,061 g, 0,282 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84G** (0,055 g, 70 % de rendimiento). MS(ES) m/z = 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

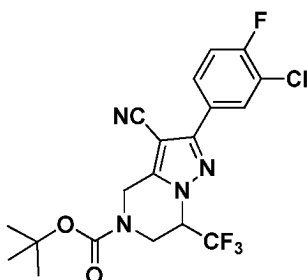
- 10 Intermedio **A84H**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-yodo-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 A una solución del intermedio **A84G** (0,055 g, 0,131 mmol) en una mezcla 4:1 de CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (2,5 ml) se le añadió NIS (0,088 g, 0,393 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 90 min, se añadió otro equivalente de NIS y la solución resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84H** (0,059 g, 83 % de rendimiento). MS(ES) m/z = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A84I**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-ciano-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

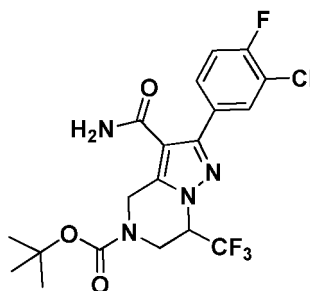
25



A una solución del intermedio **A84H** (0,115 g, 0,245 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió CuCN (0,055 g, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, la torta de filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **A84I** (0,075 g, 83 % de rendimiento). MS(ES) m/z = 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

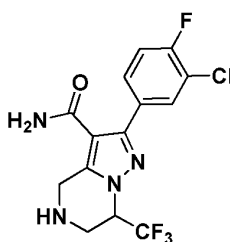
35

Intermedio **A84J**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



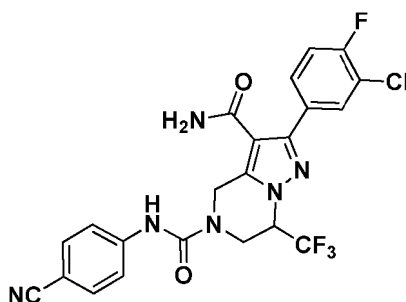
A una solución del intermedio **A84I** (0,061 g, 0,137 mmol) en EtOH (10 ml) a TA se le añadió una solución 5 M de KOH (0,137 ml, 0,686 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (0,280 ml, 2,74 mmol, 30 % p/v en H₂O) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera y después se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente del 0-20 % de MeOH en DCM). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener Intermedio **A84J** (0,046 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES) m/z = 463 [M+H]⁺.

Intermedio **A84K**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carboxamida, TFA



A una solución del intermedio **A84J** (0,141 g, 0,305 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (0,141 ml, 1,828 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró para obtener el intermedio **A84K** en bruto (0,145 g, 0,304 mmol, 100 % de rendimiento). Se asumió que el rendimiento era cuantitativo y el producto se usó tal cual, sin purificación adicional. MS(ES) m/z = 363 [M+H]⁺.

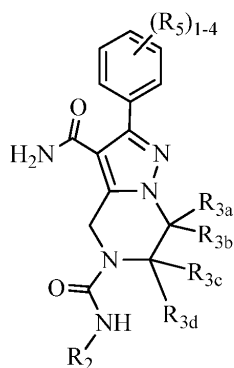
Compuestos **A84** y **A85**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(4-cianofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una solución del intermedio **A84K** (0,036 g, 0,099 mmol) en DMF (2 ml) a TA en atmósfera de nitrógeno se le añadió DIPEA (0,087 ml, 0,496 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (0,029 g, 0,199 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener el producto racémico. El compuesto se volvió a purificar mediante separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALCEL® OD 21 x 250 mm, columna de 10 µm eluyendo con 85 % de heptano con dietilamina al 0,1 %: EtOH 15 al % a 15 ml/min, controlado por UV a 254 nm. El primer enantiómero eluyente, t_r = 29,3 min: (S)-**A84** y el segundo enantiómero eluyente, t_r = 38,5 min: (R)-**A85** se separaron de este modo. MS(ES) m/z = 507 [M+H]⁺; Tiempos de ret. = 1,74 y 2,98 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 - 7,86 (1 H, m), 7,70 - 7,75 (2 H, m), 7,68 (1 H, td, J = 5,41, 2,38 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,36 - 7,57 (3 H, m), 7,35 - 7,37 (1 H, m), 5,50 (1 H, s a), 5,39 (1 H, d, J = 17,2 Hz), 4,86 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 4,63 - 4,75 (1 H, m), 3,76 (1 H, d, J = 14,7 Hz).

REIVINDICACIONES

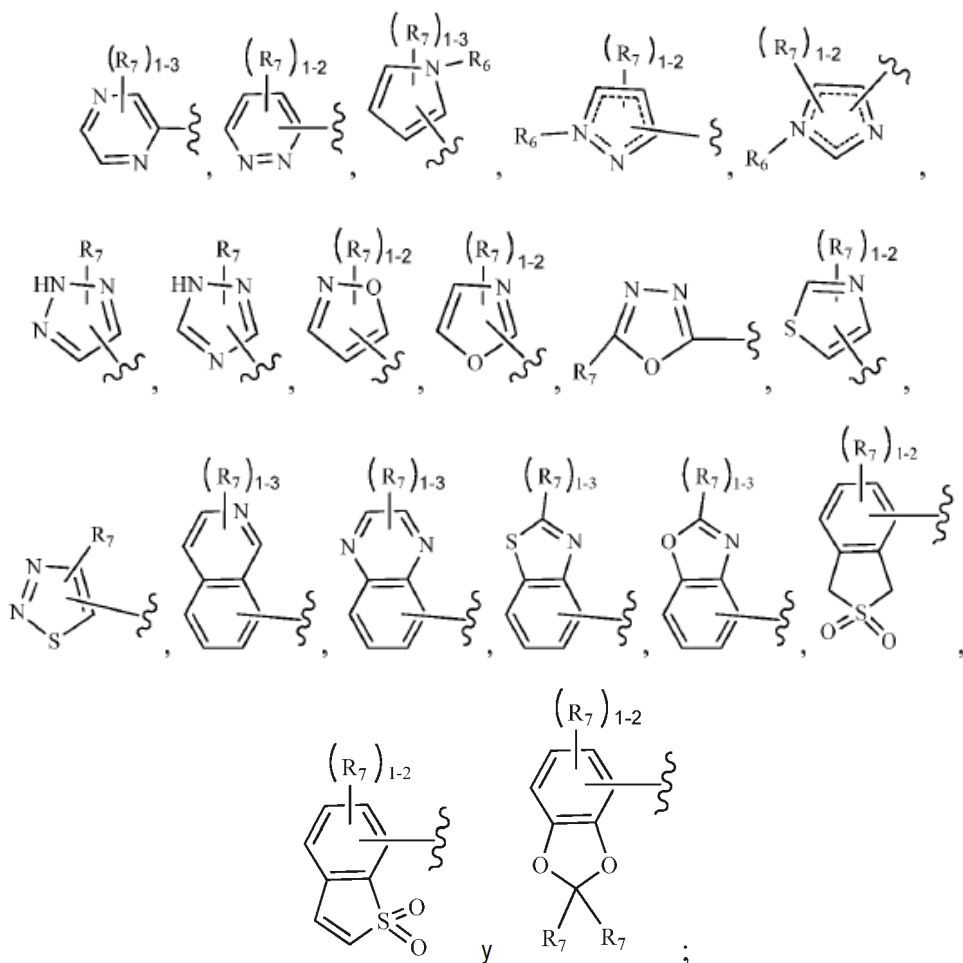
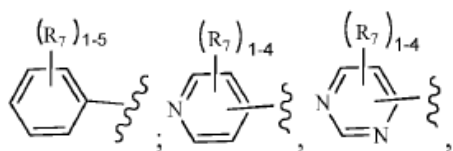
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (III),



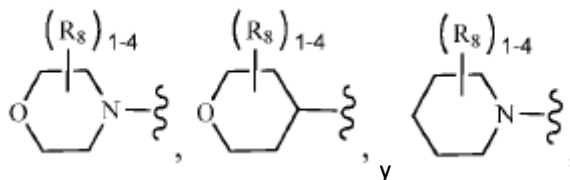
(III)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos donde:

R₂ se selecciona independientemente entre



R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂Oalquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CHF₂, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂Oalquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y CH₂-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre



R_{3c} y R_{3d} se seleccionan independientemente entre H, CH₃, CH(CH₃)₂, CF₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, F, Cl, Br, -S(O)_pR_c, -CN, -OR_b, NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo sustituido con de 0 a 3 R_e;

R₆ se selecciona independientemente entre H y alquilo₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e;

R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_b, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂NR_aR_a, -NHS(O)₂R_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R₈, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e, CO₂H, -(CH₂)_rOR_b y -(CH₂)_rNR_aR_a;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con de 0 a 5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

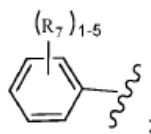
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

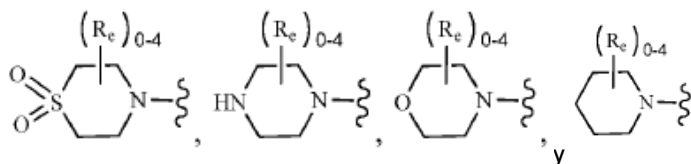
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R₂ es



R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, -Oalquilo 1-4 sustituido con de 0 a 5 R_e, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 5 R_e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, arilo sustituido con de 0 a 5 R_e y heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; y

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con de 0 a 5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con de 0 a 5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con de 0 a 5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con de 0 a 5 R_e; en donde el anillo heterocíclico se selecciona independientemente entre



3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en terapia.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre un trastorno del ritmo circadiano, una enfermedad neurodegenerativa y cáncer.