

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 590**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015 PCT/CN2015/075363**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154630**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015 E 15777444 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3130592**

54 Título: **Análogos de compuestos de 4h-pirazolo[1,5- α]bencimidazol como inhibidores de las PARP**

30 Prioridad:

10.04.2014 CN 201410144173
13.03.2015 CN 201510113090

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2020

73 Titular/es:

**HUBEI BIO-PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL
TECHNOLOGICAL INSTITUTE INC. (50.0%)**
**No.666 Gaoxin Road, Wuhan East Lake, Hi-tech
Development Zone**
Wuhan, Hubei 430075, CN y
HUMANWELL HEALTHCARE (GROUP) CO., LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

DING, ZHAOZHONG;
CHEN, SHUHUI;
LI, GANG;
WANG, CAILIN;
ZHANG, ZHIBO;
TU, RONGHUA;
WANG, CAILIN;
YUE, YANG;
ZHANG, ZHIBO;
CHEN, HAILIANG;
SUN, WENJIE y
HUANG, LU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 754 590 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

Análogos de compuestos de 4h-pirazolo[1,5- α]bencimidazol como inhibidores de las PARP

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una serie de análogos de compuestos del 4H-pirazolo [1,5- α]bencimidazol como inhibidores de las PARP. Para ser más específicos, esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de las PARP.

Antecedentes de la invención

10 Las PARP son una familia de enzimas que catalizan la adición de un resto de ADP-ribosa a diversas proteínas diana. Hasta la fecha, se han identificado y caracterizado hasta 18 isoformas. A pesar del gran número de enzimas de la familia, PARP-1 es responsable de más del 90% de la ADP-ribosilación dentro de las células.

La PARP-1 se ha asociado a la reparación del ADN y al mantenimiento de la función genómica. Después del daño en el ADN, la PARP-1 se vuelve activa instantáneamente mediante la fijación a roturas de ADN. Después de los cambios estructurales, comienza a utilizar NAD⁺ para sintetizar poli(ADP)ribosa como una señal para las otras enzimas de reparación (tales como la ADN ligasa III, la ADN polimerasa β). Este proceso de fijación y activación de PARP-1 (conocido como la reparación por escisión de bases) ayuda a amplificar el procedimiento de reparación selectiva de las roturas en el ADN de una sola cadena (SSB). La SSB se inicia por lo general con los daños oxidativos que provocan los propios procesos metabólicos de la célula, así como por los quimioterpáicos exógenos y la radiación. Es bien conocido que muchos tipos de terapias contra el cáncer, tales como agentes alquilantes del ADN, fármacos a base de platino, inhibidores de las topoisomerasas y la radioterapia, son concomitantes con los daños en el ADN. Estas terapias quedan ensombrecidas por la aparición de resistencia a los fármacos, en particular en la vía de reparación del ADN dominada por PARP-1. Los estudios recientes han confirmado que los inhibidores selectivos de PARP-1 mejoran en gran medida la eficacia antitumoral de TMZ y cisplatino.

BRCA1 y BRCA2 desempeñan una función esencial en la recombinación homóloga (HR). Las roturas en el ADN que surgen durante la replicación del ADN sólo se pueden reparar por HR. En 2005, Bryant y Farmer (*Nature*, 2005, 913 y 25 917) descubrieron independientemente que las líneas celulares deficientes en BRCA1 y BRCA2 eran muy sensibles a los inhibidores de PARP-1, lo que provoca la muerte de las células. Los genes BRCA1/2 del cáncer de mama se han caracterizado como genes supresores de tumores, que desempeñan una función indispensable en la reparación de roturas del ADN de doble cadena. Los portadores de mutaciones en BRCA1/2 en el cáncer de ovario y en el cáncer de próstata también corren un riesgo elevado. Por lo tanto, los inhibidores de PARP-1 también se pueden utilizar como una terapia autónoma para estos tipos de tumores que ya son deficientes en ciertos tipos de mecanismos de reparación del ADN.

PARP-1 ha sido una diana que la oncología ha perseguido activamente durante 30 años y Ferraris ha resumido en su totalidad los avances en este campo (*J. Med. Chem.* 2010, 4561). Una serie de compuestos se hallan en estudios clínicos sin tener en cuenta que sea monoterapia o lleve un agente sinérgico, como veliparib (ABT-888), niraparib (MK-4827), BMN-673, CEP-977, BGP-15, E-7016, MP- 124 e IND-1022. Recientemente, también se ha descrito que ciertos compuestos heterocíclicos son útiles para el tratamiento de numerosos de tipos de cáncer en algunas patentes, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO2014009872 (A1), WO2014019468 (A1), WO2014023390 (A2), WO2013182580, WO2013164061 (A1), y la patente europea EP2656843 (A1).

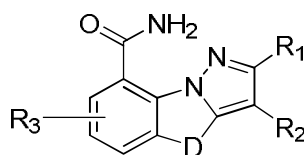
Además, el descubrimiento de fármacos inhibidores de PARP-1 ha sido un objetivo perseguido activamente en

amplias gamas de áreas terapéuticas que abarcan accidente cerebrovascular, isquemia cardíaca, inflamación, y diabetes (*Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 375.).

Aunque se lleva investigando mucho para desarrollar inhibidores de PARP-1 para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades, no se ha conseguido un tratamiento satisfactorio. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de PARP-1.

Breve descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer compuestos que se muestran en la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



10 (I)

en donde,

D se selecciona del grupo que consiste en -C(R_{d1})(R_{d2})-, y -N(R_{d4})-;

R₁₋₃, R_{d1}, y R_{d2} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, y NH₂, o se seleccionan del grupo, opcionalmente sustituido por R₀₁, que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), heteroalquilo(C₁₋₁₀), ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀), heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) alquilo(C₁₋₁₀) sustituido por ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) y heteroalquilo(C₁₋₁₀) sustituido por ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀).

R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, y R₀₂;

R₀₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquilamino(C₁₋₁₀), N,N-di(alquil(C₁₋₁₀)) amino, alquiloxilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinito, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)amino, heterocicloalquil(C₃₋₁₀)amino, cicloalquiloxilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinito;

el heteroátomo o grupo heteroatómico se selecciona de manera independiente y por separado del grupo que consiste en -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂ N(R_{d6})-, -S(=O) N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O) -, -C(=S)-, -S(=O) -, y -S(=O)₂-;

R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, y R₀₃;

R₀₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinito, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinito;

R₀₂, y R₀₃ están sustituidos opcionalmente con R₀₀₁;

R₀₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH₃)₂, NH(CH₃), NH₂, CF₃, (NH₂)CH₂, (HO)CH₂, CH₃, CH₃O, HC(=O), CH₃O C(=O), CH₃S(=O)₂, y CH₃S(=O); y

el número de R₀₁, R₀₀₁, heteroátomo, o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado de 0, 1, 2, o 3;

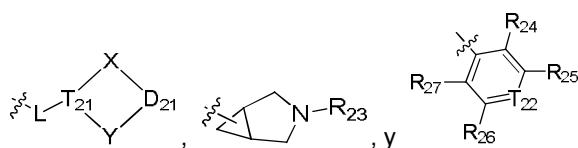
o en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 3-(3-(ciclorilmetileno)-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-(piperidin-3-il)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetileno)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianocilobutil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(4-metil-1-((tetrahydro-2H-pirán-4-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((3-metiloxietán-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-(metilsulfonil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tizaol-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tiofén-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metilazetidín-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 2-((4-(8-carbamoi-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo;
- 3-(1-((2-(dimetilcarbamoi)ciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 30 6-fluoro-3-(4-metil-1-((4-metiltiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1,2-(dimetil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 3-(1'-etil-4-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 3-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianociclobutil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(4-ciano-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 4-(8-carbamoíl-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;
- 20 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida.

En una realización de esta invención, D se selecciona de -NH-, -N(CH₃)-, -C(F)₂-, -C(H)(F)-, y -C(H)(OH)-.

- 25 En una realización de esta invención, R₁₋₃ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, alquilo(C₁₋₆), alquilo xilo(C₁₋₆), benciloxilo, -CH₂N(R₂₁)(R₂₂),



en donde,

L y D₂₁ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en -C(R_{d1})(R_{d2})-, -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=S)-, -S(=O)-,

o $-S(=O)_2-$;

L también puede ser un enlace simple solo con el propósito de enlace;

T_{21-22} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en C(R_i) y N;

5 X se selecciona de (CH₂)_n opcionalmente sustituido con R₀₁, y n se selecciona de 0, 1, 2, o 3, y preferiblemente 0, 1, o 2;

Y se selecciona de (CH₂)_m opcionalmente sustituido con R₀₁, y m se selecciona de 0, 1, 2, o 3, y preferiblemente 1, 2, o 3;

R₂₁₋₂₃ y R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H y R₀₃;

10 R₂₄₋₂₇, R_{d1}, R_{d2}, y R_t se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, y NH₂, o se selecciona del grupo, opcionalmente sustituido con R₀₁, que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), heteroalquilo(C₁₋₁₀), ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀), heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) alquilo(C₁₋₁₀) sustituido con ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) y heteroalquilo(C₁₋₁₀) sustituido con ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀);

R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, y R₀₂;

15 R₀₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)amino, N,N-di(alquil(C₁₋₁₀))amino, alquiloxilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)amino, heterocicloalquil(C₃₋₁₀)amino, cicloalquiloxilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinilo;

20 el heteroátomo o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado del grupo que consiste en $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2 N(R_{d6})-$, $-S(=O) N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, y/o $-S(=O)_2-$;

R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, y R₀₃;

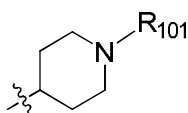
25 R₀₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinilo;

R₀₂, y R₀₃ están opcionalmente sustituidos con R₀₀₁;

R₀₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH₃)₂, NH(CH₃), NH₂, CF₃, (NH₂)CH₂, (HO)CH₂, CH₃, CH₃O, HC(=O), CH₃O C(=O), CH₃S(=O)₂, y CH₃S(=O); y

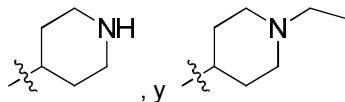
30 el número de R₀₁, R₀₀₁, heteroátomo, o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado de 0, 1, 2, o 3.

En una realización de esta invención, R₁ y R₃ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, alquilo(C₁₋₃), alquiloxilo(C₁₋₃), benciloxilo, y



en donde R_{101} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

En una realización de esta invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, metiloxilo, benciloxilo,

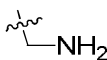


En una realización de esta invención, R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, y metilo.

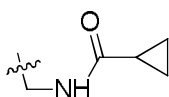
- 5 En una realización de esta invención, R_2 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{201})(\text{R}_{202})$, en donde R_{201} y R_{202} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C_{1-3}), alquil(C_{1-3})acilo, cicloalquil(C_{3-6})acilo, o cicloalquilo(C_{3-6}).

En una realización de esta invención, R_{201} y R_{202} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H o ciclopropilacilo.

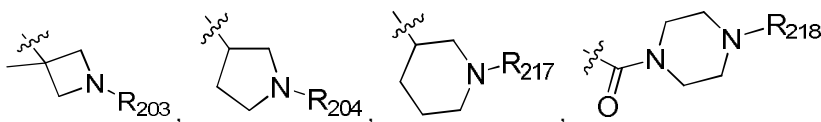
- 10 En una realización de esta invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en



y

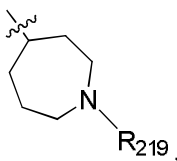


En una realización de esta invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en



15

y



en donde R_{203} , R_{204} , R_{217} , y R_{218} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C_{1-3}) sustituido o no sustituido, ciclopropilo, o ciclopropilmetileno, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , metilo, o metiloxilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3.

20

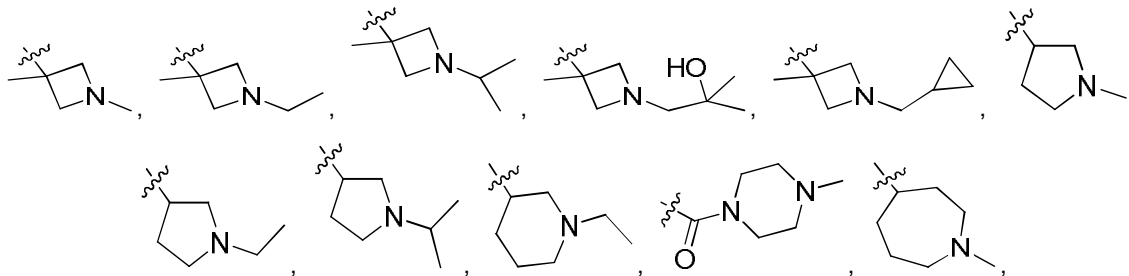
En una realización de esta invención, R_{203} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH})$, y ciclopropilalquileo.

En una realización de esta invención, R_{204} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

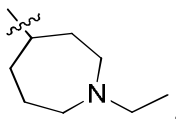
- 25 En una realización de esta invención, $\text{R}_{217-219}$ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que

consiste en metilo y etilo.

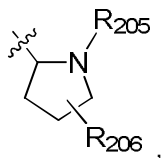
En una realización de esta invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en



5 y



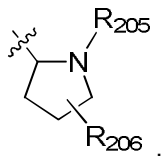
En una realización de esta invención, R_2 se selecciona de



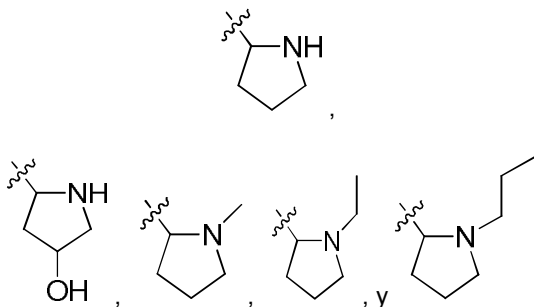
10 en donde R_{205} y R_{206} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₃) sustituido o no sustituido, ciclopropilo, o ciclopropilmetileno, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, o metiloxilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3.

En una realización de esta invención, R_{205} y R_{206} se seleccionan por separado, independiente y preferiblemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo, y R_{206} se selecciona también preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH₂.

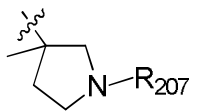
15 En una realización de esta invención, R_2 se selecciona de



En una realización de esta invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en

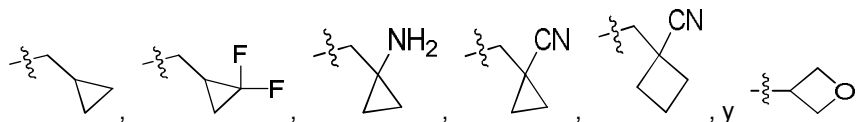


En una realización de esta invención, R₂ se selecciona de

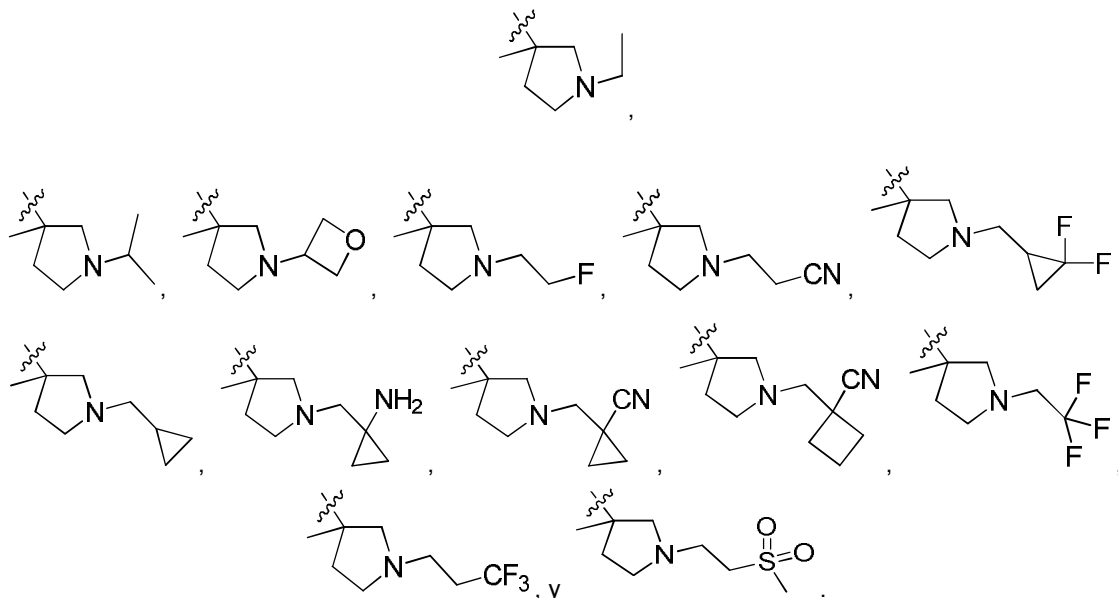


5 en donde R₂₀₇ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₃), ciclopropilo, ciclopropilmetileno, ciclobutilo, ciclobutilmetileno, oxaciclobutilo u oxaciclobutilalquileo sustituidos o no sustituidos, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, CF₃, metiloxilo, y metilsulfonilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3.

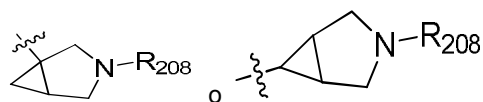
En una realización de esta invención, R₂₀₇ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN,



10 En una realización de esta invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste en,



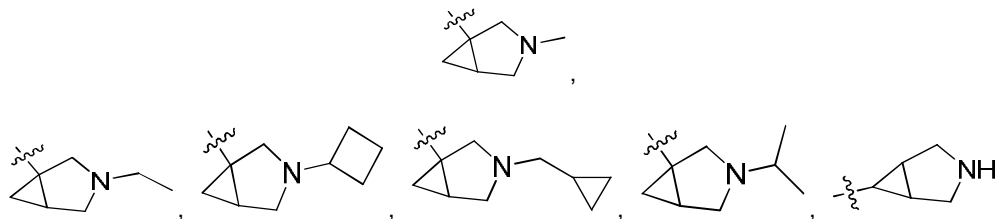
15 En una realización de esta invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste en



en donde R₂₀₈ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, CF₃, metiloxilo, y metilsulfonilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3.

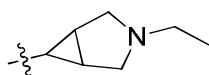
20 En una realización de esta invención, R₂₀₈ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilmetileno, y ciclobutilo.

En una realización de esta invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste en

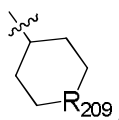


y

5



En una realización de esta invención, R₂ se selecciona de

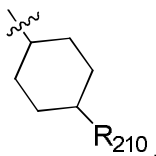


10

en donde R₂₀₉ se selecciona del grupo que consiste en -C(R_{d1})(R_{d2})-, -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, o -S(=O)₂-, en donde R_{d1-d7} son tal y como se definen en la reivindicación 1.

En una realización de esta invención, R₂₀₉ se selecciona del grupo que consiste en O y S(=O)₂.

En una realización de esta invención, R₂ se selecciona de

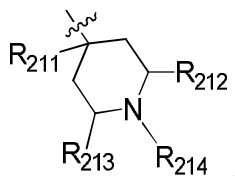


15

en donde R₂₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, N,N-di(alquil(C₁₋₃))amino, y alquil(C₁₋₃)amino.

En una realización de esta invención, R₂₁₀ se selecciona del grupo que consiste en dimetilamino, metilamino, H, F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH₂.

En una realización de esta invención, R₂ se selecciona de



20

en donde R₂₁₁₋₂₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en H, o alquiloxil(C₁₋₄)carbonilo, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cicloalquilmetileno de 3 a 6 miembros, o heterociclohidrocarbilo insaturado de 5 a 6 miembros, sustituidos o no sustituidos, en donde el sustituyente incluye R₂₁₅, y R₂₁₁₋₂₁₃ también se seleccionan del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH₂, en donde el cicloalquilo o el heterociclohidrocarbilo insaturado tiene O, S o

NR₂₁₆ con un número de 0, 1 o 2, en donde

R₂₁₆ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo(C₁₋₄) sustituido con R₂₁₅,

R₂₁₅ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, etilo, metiloxilo, etiloxilo, formilo, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metiloxilcarbonilo, etiloxilcarbonilo, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, oxo,

5

el número de R₂₁₅ es 1, 1, 2, o 3,

opcionalmente, R₂₁₂ y R₂₁₃ juntos pueden formar un conector seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂-;

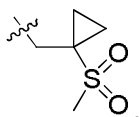
En una realización de esta invención,

10 R₂₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, etilo, hidroximetilo, y metiloxilcarbonilo,

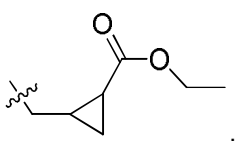
R₂₁₂ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, y metilo,

R₂₁₃ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH₂,

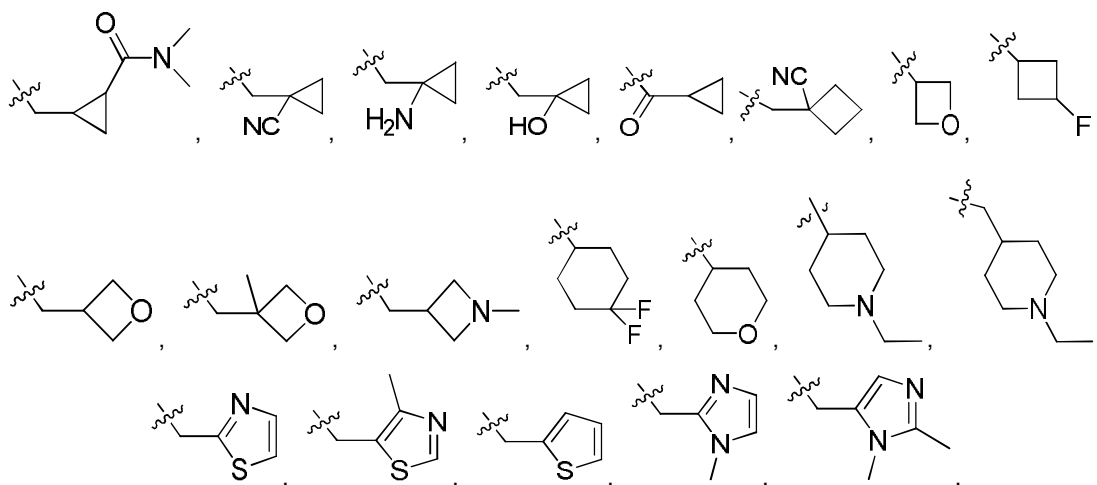
15 R₂₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂C(F)(CH₃)₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃,

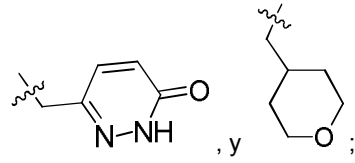


ciclopropilo, ciclopropilmetileno,

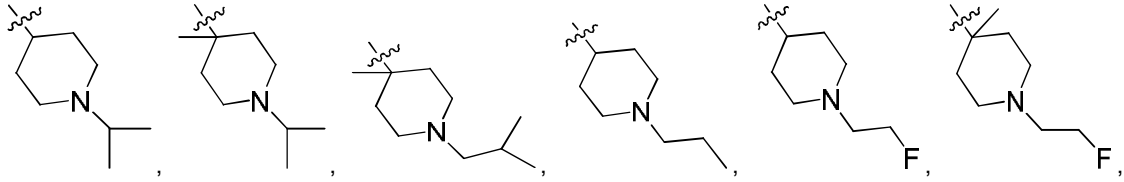
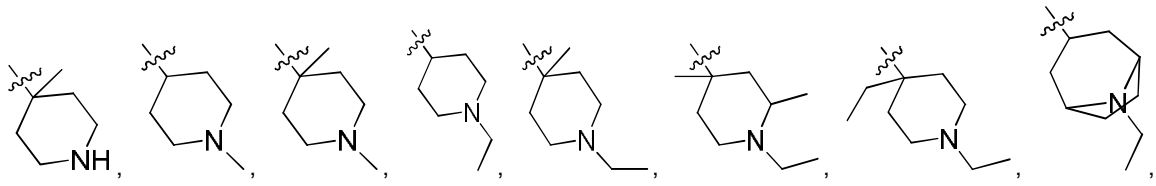
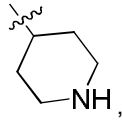


20

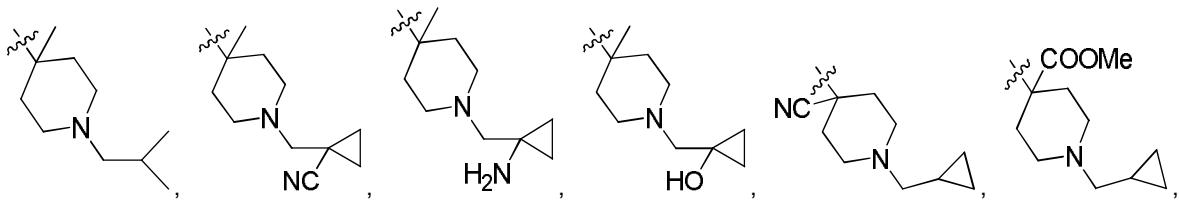
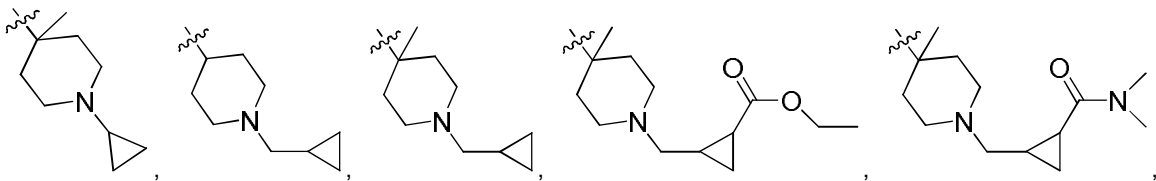
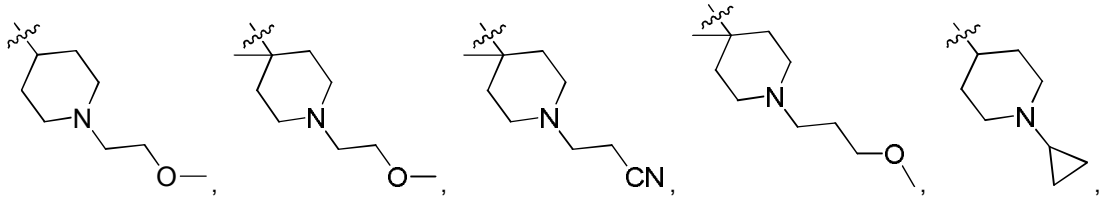
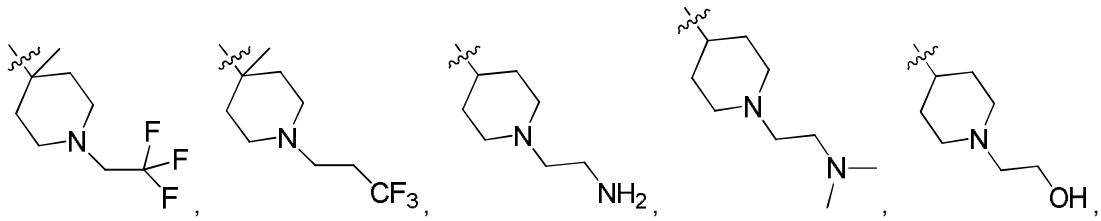


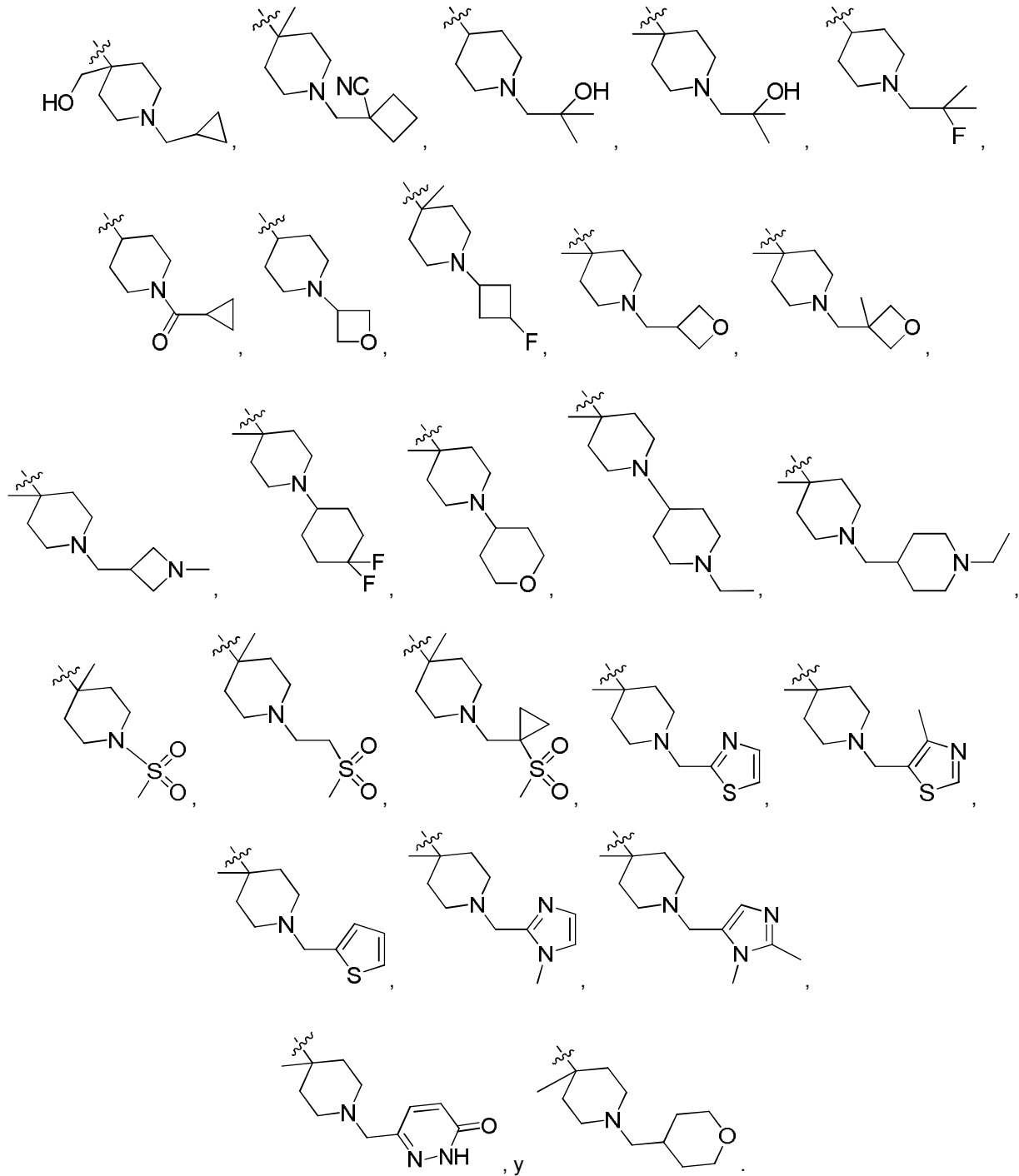


En una realización de esta invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste en



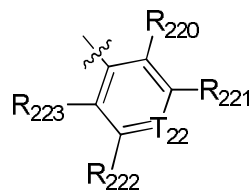
5





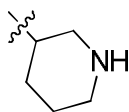
5

En una realización de esta invención, R₂ se selecciona de



en donde T₂₂ se selecciona del grupo que consiste en N o C(R₂₂₄), y R₂₂₀₋₂₂₄ se seleccionan de manera independiente

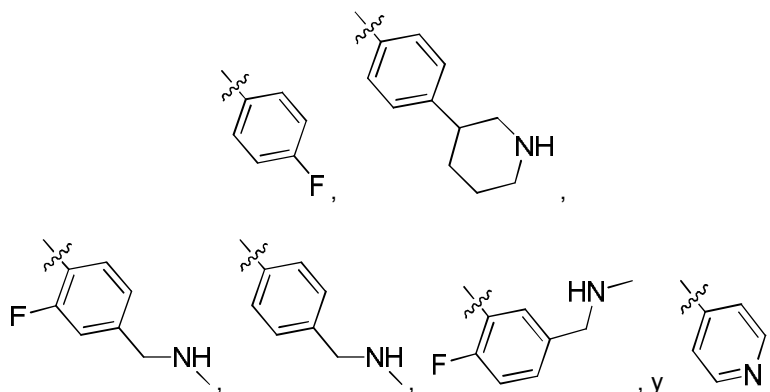
y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, alquil(C₁₋₃)amino-alquilo(C₁₋₃), y



En una realización de esta invención, el alquil(C₁₋₃)amino-alquilo(C₁₋₃) se selecciona de metilaminometileno.

En una realización de esta invención,

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en



En una realización de esta invención, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se seleccionan de:

- 10 6-fluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-fluoro-3-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

ES 2 754 590 T3

- 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilazepan-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-metilazepan-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-propilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpirrolidin-2-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 3-(3-ciclobutil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-isopropil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octán-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-fluoro-3-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-ciano-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(aminometil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(ciclopropanocarboxamidometileno)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-((metilamino)metileno)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(2-fluoro-5-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(piridin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 6-fluoro-3-(tetraidro-2H-pirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-hidroxi-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 6-fluoro-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida ;
- 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(4,4-difluorociclohexil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(1-(3-metoxipropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(3-fluorociclobutil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(2-cianoetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-cloro-3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-1-(2-(metilsulfonyl)etil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(2-cianoetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 6-fluoro-3-(4-metil-1,1-dióxido-2H-tiopirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,4-dietilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-2,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,3-dimetilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 2-(benciloxi)-6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-2-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida.

Definiciones

C₁₋₁₀ se selecciona del grupo que consiste en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀; C₃₋₁₀ se selecciona del grupo que consiste en C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀.

Alquilo (C₁₋₁₀), heteroalquilo(C₁₋₁₀), ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀), heterociclohidrocarbilo (C₃₋₁₀) heterociclohidrocarbilo (C₃₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido por ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀)heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀), o heteroalquilo (C₁₋₁₀) sustituido por ciclohidrocarbilo (C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo (C₃₋₁₀) heterociclohidrocarbilo (C₃₋₁₀) incluyen, pero sin limitación:

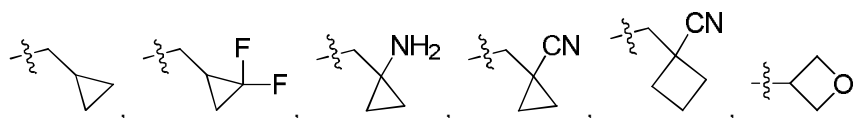
Alquilo (C₁₋₁₀), alquilamino (C₁₋₁₀), N,N-di(alquil(C₁₋₁₀)) amino, alquiloxilo(C₁₋₁₀), alquilacilo (C₁₋₁₀), alquiloxilcarbonilo (C₁₋₁₀), alquilsulfonilo (C₁₋₁₀), alquilsulfínilo (C₁₋₁₀), cicloalquilo (C₃₋₁₀), cicloalquilamino (C₃₋₁₀), heterocicloalquilamino (C₃₋₁₀), cicloalquiloxilo (C₃₋₁₀), cicloalquilacilo (C₃₋₁₀), cicloalquiloxilcarbonilo (C₃₋₁₀), cicloalquilsulfonilo (C₃₋₁₀), y cicloalquilsulfínilo(C₃₋₁₀);

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, -CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH), ciclopropilo, ciclobutilo, propilmetileno, ciclopropilacilo,

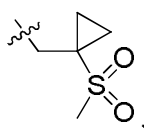
benciloxilo, trifluorometilo, aminometilo, hidroxilmetilo, metiloxilo, formilo, metiloxilcarbonilo, metilsulfonilo, metilsulfino, etiloxilo, acetilo, etilsulfonilo, etiloxilcarbonilo, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminocarbonilo, y dietilaminocarbonilo;

$N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CN$,

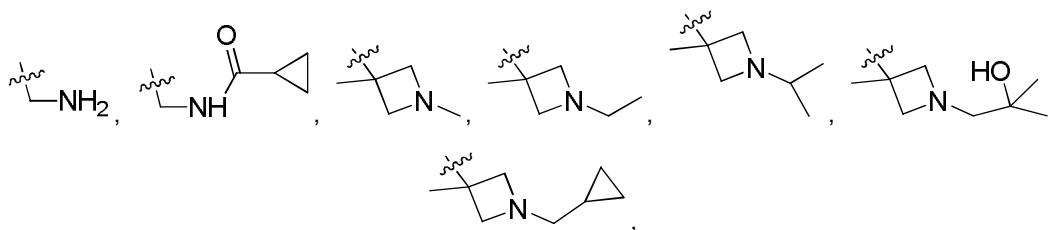
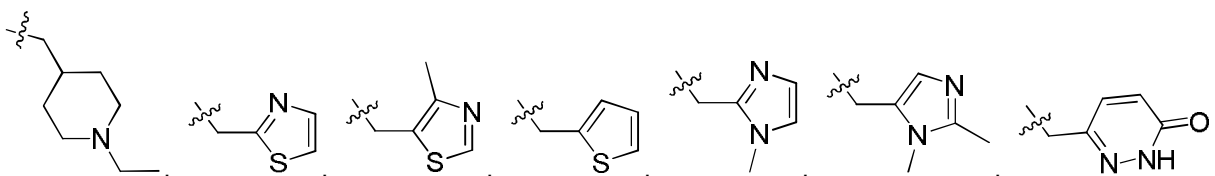
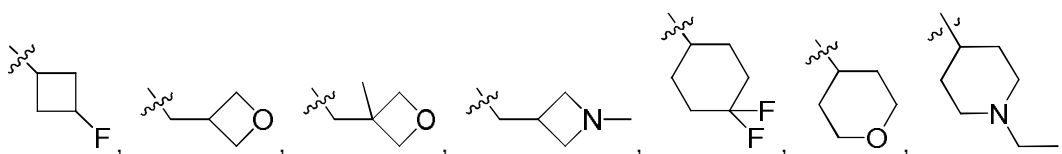
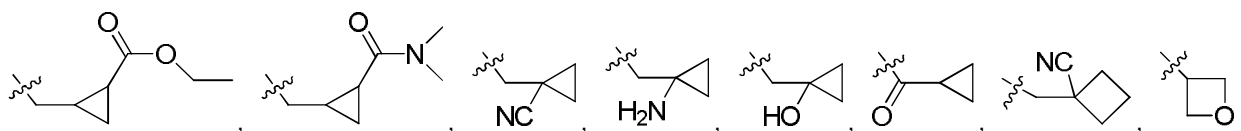
5



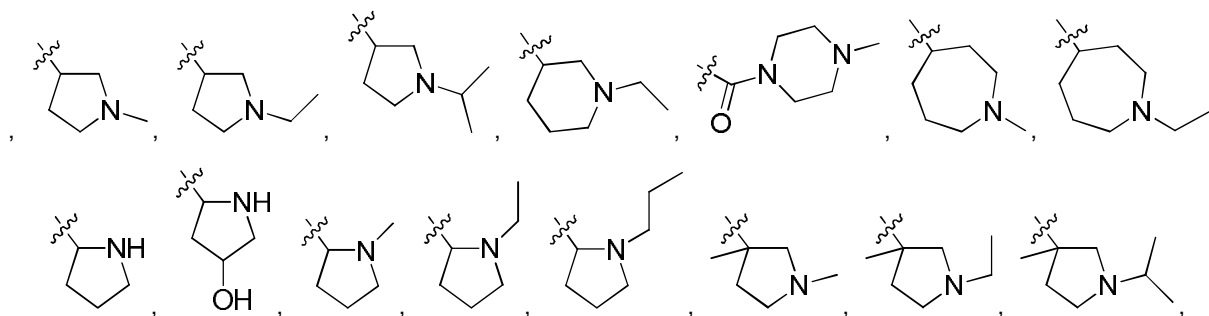
$-CH_2CH(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH(F)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2OH$,
 $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$,

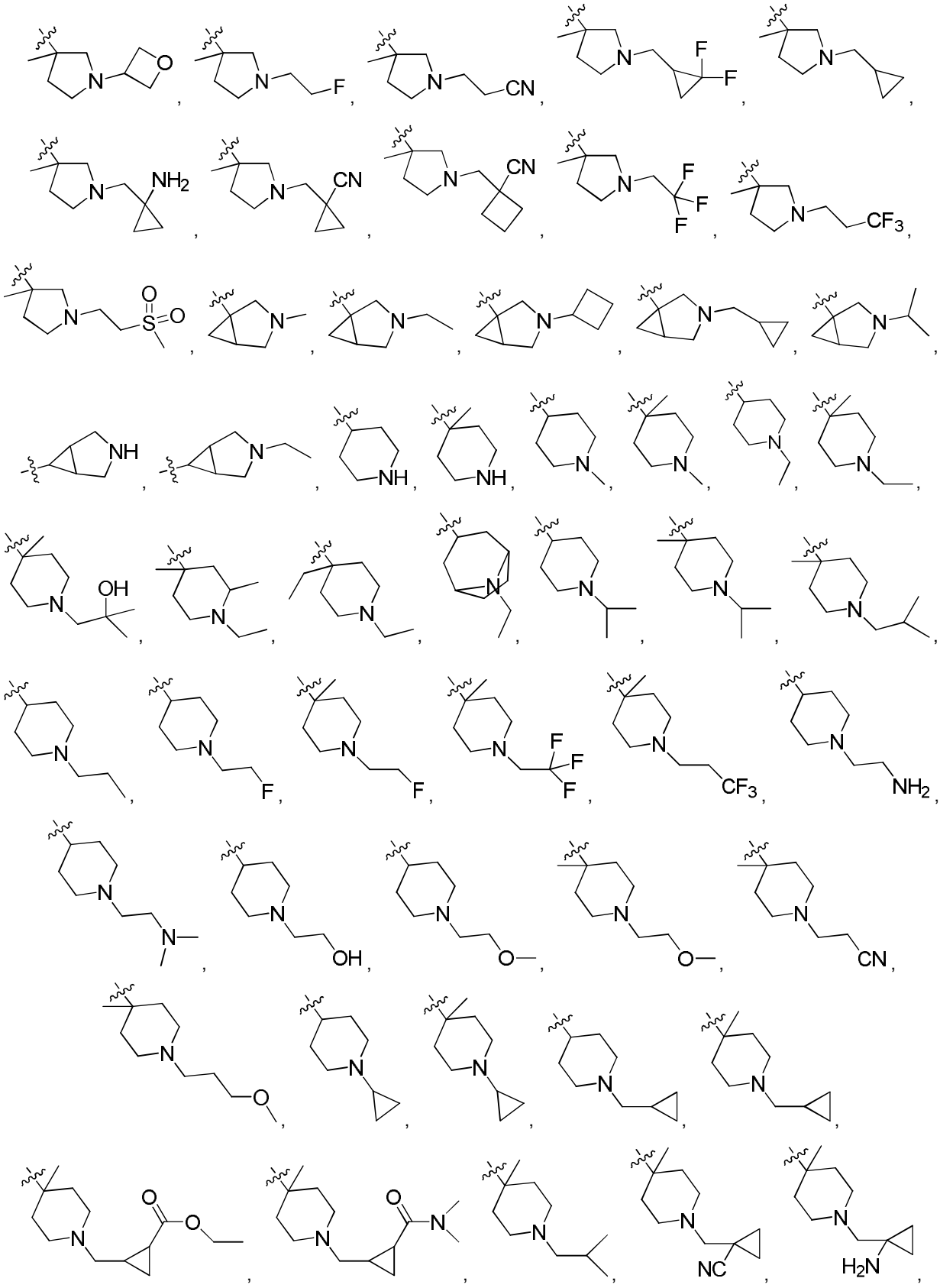


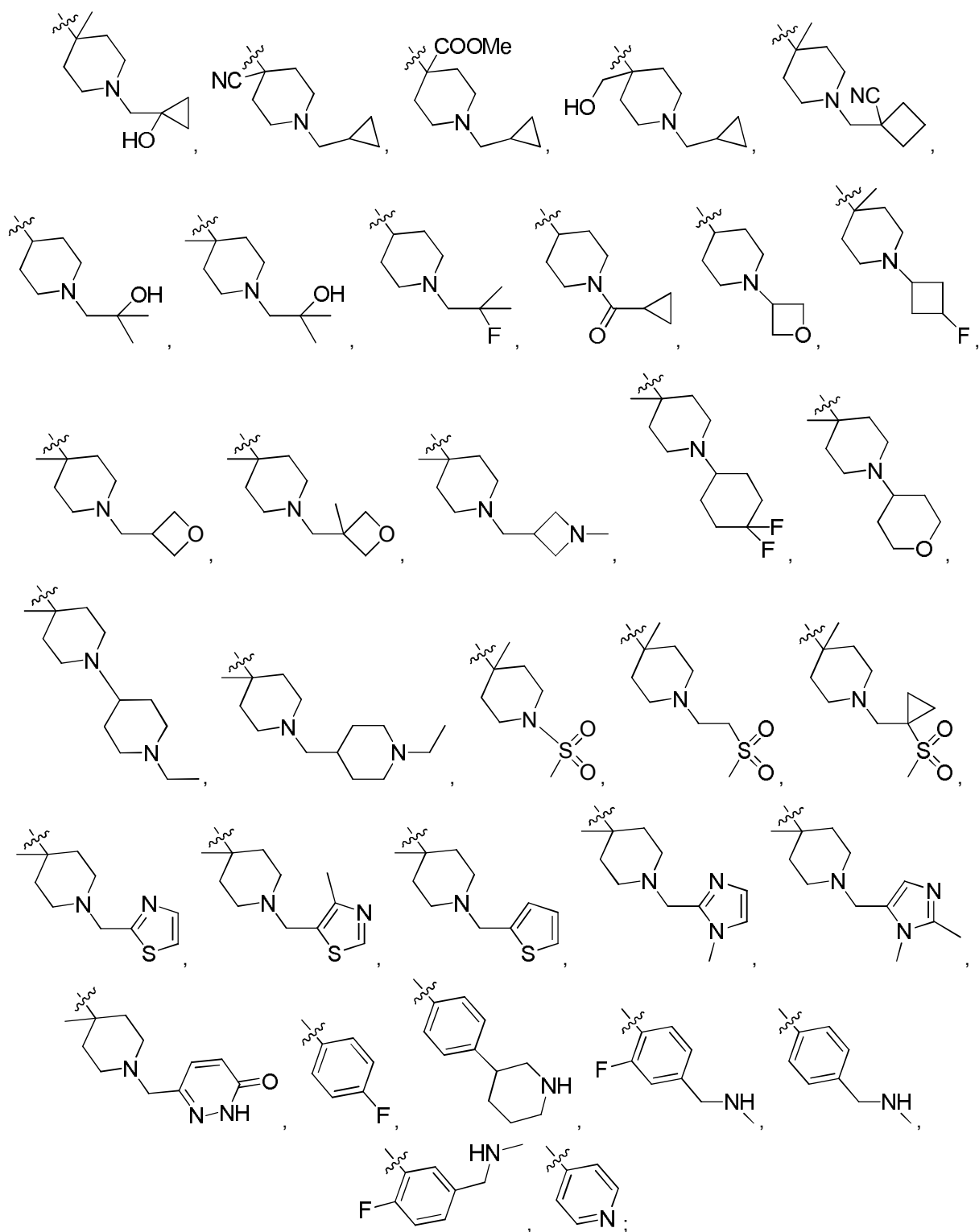
10



15







5

y

10 fenilo, tiazolilo, bifenilo, naftilo, ciclopentilo, furilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxolanilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 4H-piraniilo, piridilo, piperidinilo, 1,4-dioxaniilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-tritianiilo, 1,3,5-triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, o quinoxalinilo;

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente memoria para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están dentro del alcance del criterio médico, idóneo para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, reacción alérgica, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo.

5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que incluye una sal de un compuesto de la invención que se prepara mediante un ácido o una base relativamente no tóxica y el compuesto de la invención que tiene sustituyentes concretos. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal por adición de base al poner en contacto una forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de una base deseada, pura o en un solvente inerte idóneo. Ejemplos de sales por adición de base
10 farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal por adición de ácido al poner en contacto una forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de un ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte idóneo. Los ejemplos de las sales por adición de ácido
15 farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos que incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, hidrocarbónico, fosfórico, hidrofosfórico, dihidrofosfórico, sulfúrico, sulfhídrico, yodhídrico, o ácidos fosforosos y similares; así como sales de ácidos orgánicos que incluyen ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, o similares; y también sales de aminoácidos (tales como arginato y similares), y sales de ácidos orgánicos como el ácido glucurónico y similares (véase Berge et al., "Pharmaceutical
20 Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66.: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales por adición de base o de ácido.

La forma neutra del compuesto se regenera preferiblemente al poner en contacto la sal con una base o ácido y, a continuación, aislar el compuesto original de la manera convencional. La forma de origen del compuesto difiere de las
25 diversas formas de sal de los mismos en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares.

Tal y como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la invención en los que el compuesto original está modificado mediante la preparación de una sal con un ácido o base. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales
30 como los ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico,
35 fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxílicos, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original
40 que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad

estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o similares.

Además de las formas de sal, esta descripción da a conocer compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria sufren cambios químicos con facilidad en las condiciones fisiológicas para dar a conocer los compuestos de la invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo*.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o en formas solvatadas, entre ellas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y todas quedan abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas policristalinas o amorfas.

Ciertos compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales quedan abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, *J. Chem. Ed.* 1985, 62: 114-120. Las aristas sólidas y discontinuas se usan para representar la configuración absoluta de un estereocentro, a menos que se indique otra cosa. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos *E* y *Z*. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas quedan incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir, en formas geométricas o estereoisoméricas concretas. La invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros D, isómeros L, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantiomérica o diastereoméricamente, y todas estas mezclas que caen dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se ha diseñado para que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, queden incluidos en esta invención.

Los isómeros *R* y *S*, y los isómeros D y L, ópticamente activo se pueden preparar por sintones quirales o reactivos quirales, u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero concreto de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante modificación con un auxiliar quiral, en donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y se escinde el grupo auxiliar para dar a conocer los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como un grupo amino) o un grupo funcional ácido (tal como un grupo carboxilo), se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra con frecuencia por cromatografía gracias al uso de fases quirales, estacionarias, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con

isótopos radiactivos, tales como por ejemplo el tritio (^3H), el yodo-125 (^{125}I) o el carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, independientemente de la radiactividad, están diseñadas para quedar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

5 El término "excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier medio de formulación o vehículo que es capaz de administrar una cantidad eficaz de un agente activo de la invención sin efectos secundarios tóxicos en un hospedador o paciente. Los vehículos representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de ungüentos y similares. Estas bases incluyen agentes para suspensión, espesantes, potenciadores de penetración, y similares. Su formulación es bien conocida para los expertos en la técnica de la cosmética y los productos farmacéuticos de uso tópico. Se puede encontrar más información relativa a los vehículos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).

El término "excipientes" significa convencionalmente vehículos, diluyentes y/o excipientes necesarios en la formulación de las composiciones farmacéuticas eficaces.

15 Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacológicamente activo se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En las formas farmacéuticas orales de la presente descripción, una "cantidad eficaz" de un agente activo de la composición se refiere a la cantidad de agente activo necesaria para dar a conocer el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro agente activo de la composición. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, en función de la edad y del estado general de un receptor, y un experto en la técnica también puede determinar un agente activo concreto, y la cantidad eficaz apropiada en un caso individual, mediante el uso de experimentación de convencional.

Los términos "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" significan una entidad química que puede ser eficaz para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección específicos.

25 El término "sustituido" significa que uno cualquiera o varios hidrógenos en un átomo designado están reemplazados con un sustituyente que incluye deuterio y una variante de hidrógeno, siempre que la valencia del átomo designado sea normal, y que el compuesto sustituido sea estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), significa que están reemplazados 2 átomos de hidrógeno. Los sustituyentes cetónicos no están presentes en los restos aromáticos. El término "opcionalmente sustituido" significa que el átomo designado puede estar sustituido o no sustituido, y a menos que se indique otra cosa, la especie y el número de los sustituyentes puede ser arbitraria, siempre que se pueda lograr en la química.

35 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) se produce más de una vez en el constituyente o en la estructura de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R, y R en cada aparición tiene opciones independientes. De igual forma, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son admisibles solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

40 Cuando un enlace a un sustituyente se ve que se cruza con un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar mediante qué átomo de dicho sustituyente está unido al compuesto de una fórmula general que incluye los no especificados, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo del mismo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas solo si tales combinaciones dan lugar a compuestos

estables.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (entre ellos los grupos que se denominan a menudo alquilenilo, alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) se denominan genéricamente "sustituyentes de grupo alquilo", y pueden ser uno o varios seleccionados, pero sin limitación, de los siguientes grupos: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogen, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR' C(O)NR''R'', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR'''' C(NR'R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, y fluoroalquilo(C₁-C₄), con un número de sustituyentes que varían de cero a (2m' + 1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'', R''', R'''' y R''''' son cada uno preferiblemente y de manera independiente hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3Halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente igual que cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' se entiende que incluye, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la explicación de más arriba sobre los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" significa que incluye grupos constituidos por átomos de carbono que se unen a grupos que no son grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes de los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: -R', -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR' C(O)NR''R'', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR'''' C(NR'R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄), y fluoroalquilo(C₁-C₄), etc., con un número de sustituyentes que van desde cero al número total de valencias abiertas en el anillo aromático; donde R', R'', R''', R'''' y R''''' se seleccionan de manera preferible e independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente igual que cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente con un sustituyente de la fórmula T-C(O)- (CRR')q-U-, en donde T y U se seleccionan independientemente de -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula -A(CH₂)rB-, en donde A y B se seleccionan independientemente de -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula -A(CH₂)s(B)Xr-, donde s y d se seleccionan por separado e independientemente de números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' son por separado, preferiblemente y de forma independiente seleccionados de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido.

El término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como alquilo, alquenilo, alquinilo y fenilo, etc.) por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturado, mono- o poliinsaturado, y puede estar mono-, di-, o multisustituidos, y puede incluir radicales di- o multivalentes, que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). "Hidrocarbilo" incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, y el hidrocarbilo alifático incluye los lineales y cíclicos, que incluyen específicamente, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, y alquinilo, y el hidrocarbilo aromático incluyen, pero sin limitación, hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros, por ejemplo, benceno y naftaleno, etc. En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa un radical de cadena lineal o ramificada, o combinaciones de los mismos, que pueden estar totalmente saturados, mono- o poliinsaturados y pueden incluir radicales di- y multivalentes. Ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de los radicales, tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores.

El término "heterohidrocarbilo" o sus homónimos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada estable, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consisten en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa un radical hidrocarbilo estable de cadena lineal o ramificada, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en B, O, N y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o los heteroátomos B, O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interna del grupo heterohidrocarbilo (excepto la posición en la que el grupo hidrocarbilo está unido al resto de la molécula). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

Los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o "ciclohidrocarbilheteroilo" o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, arilheteroilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilheteroilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilheteroilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo y cicloalquinilheteroilo, etc.) por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "hidrocarbilo", "heterohidrocarbilo" o "hidrocarbilheteroilo", respectivamente. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (como heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de radicales heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo,

tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuranindol-3-ilo, tetrahidrotién-2-ilo, tetrahidrotién-3-ilo, 1-piperazinilo, y 2-piperazinilo.

El término "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo(C₁-C₄)" significa que incluye, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un sustituyente aromático poliinsaturado que puede estar mono-, di- o polisustituido, y puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos), que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ejemplar, el heteroátomo se selecciona de B, N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo no limitantes incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes de cualquiera de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo descritos más arriba se seleccionan de los sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por razones de brevedad, el término "arilo", cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltío, arilalquilo) incluye los anillos arilo y heteroarilo tal y como están definidos más arriba. Por lo tanto, el término "arilalquilo" se entiende que incluye los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) entre ellos los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) está reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares.

"Anillo o ciclo" significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. El denominado anillo incluye restos de anillos condensados. El número de átomos en un anillo se define típicamente como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que hay de 5 a 7 átomos en la disposición cíclica. A menos que se especifique otra cosa, el anillo incluye opcionalmente de uno a tres heteroátomos. Por lo tanto, el término "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo. El término "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros", por otra parte, incluye piridinilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" incluye además un sistema de anillos que comprende al menos un anillo, en donde cada "anillo" se define independientemente como más arriba.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H), entre ellos, por ejemplo, oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B), etc.

El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución (por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen los grupos triflato, cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "grupo protector" incluye, pero sin limitación, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o

"grupo protector de tiol". El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para impedir las reacciones secundarias en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoílo, tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares. El término "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para impedir las reacciones secundarias en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y *tert*-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoílo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo tal y como se define más arriba con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Alcoxi(C₁₋₆) pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi, y *s*-pentoxi. "Cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillo saturado, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. Cicloalquilo(C₃₋₇) pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. "Alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo. El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "heterociclo" pretende significar un anillo estable monocíclico o bicíclico o heterocíclico bicíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), e incluye átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos más arriba pueden estar condensados con un anillo de benceno para formar un grupo bicíclico. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo que cuelga de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es superior a 1. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se entiende que significa un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6, o 7 miembros o anillo aromático heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, o 10 miembros que incluye átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p). Es de señalar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) forman un enlace con dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los anillos con puente 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. Es de señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un

anillo tricíclico. En un anillo con puente, los sustituyentes en el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzimidazolilil, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, 5 cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, 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, 10 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazole, piridoimidazol, piridotiazole, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 15 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.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de métodos sintéticos conocidos para un experto en la técnica, que incluyen las realizaciones específicas que se describen a continuación, las realizaciones 20 formadas por la combinación de ellos con otros métodos de síntesis química conocidos en la técnica, y equivalentes bien conocidos para los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, los ejemplos de la invención.

Todos los solventes utilizados en la presente memoria están disponibles comercialmente y se usan sin purificación adicional. Las reacciones se ejecutan normalmente en solventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno. Los 25 datos de RMN de protones se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 III (400 MHz) y los desplazamientos químicos se describen como campo descendente δ (ppm) de tetrametilsilano. Los espectros de masas se determinan en la serie 1200 de Agilent 6110 plus (& 1956A). LC/MS o Shimadzu MS incluye un detector DAD:SPD-M20A (LC) y Shimadzu Micromass 2020. El espectrómetro de masas está equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo.

En la presente memoria se usan las siguientes abreviaturas: ac representa acuoso; HATU representa hecafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC representa hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, m-CPBA representa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq. representa 30 equivalente; CDI representa carbonildiimidaol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa N,N-dimetilformamida; DMSO representa sulfóxido de dimetilo; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxicarbonilo, un grupo protector de amina; BOC representa *tert*-butilcarbonilo, un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; ta representa la temperatura ambiente; O/N representa durante una noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa dicloruro 35 de azufre; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido 4-metilbencenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida; NCS representa N-clorosuccinimida; n-Bu₄NF representa fluoruro de

tetrabutilamonio; *i*-PrOH representa 2-propanol y pf representa punto de fusión.

Los compuestos se nombran de forma manual o mediante el uso de ChemDraw®, o con el uso del nombre de catálogo de proveedores si está disponible comercialmente.

Los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Shimadzu LC20AB con un inyector automático Shimadzu SIL-20A y un detector Shimadzu DAD:SPD-M20A. La columna utilizada fue una C18 Xtimate, 3 µm, 2.1 × 300 mm. Método 0-60AB_6 min incluyó: la aplicación de un gradiente lineal, comienzo de elución al 100% de A (A: 0.0675% de TFA en agua) y final de la elución al 60% de B (B: 0.0625% de TFA en MeCN) global durante 4.2 min y luego se eluyó al 60% de B durante 1.0 min. La columna se reequilibró a continuación a lo largo de 0.8 min a 100:0 con un tiempo total de ejecución de 6 min. Método 10-80AB_6 min incluyó: la aplicación de un gradiente lineal, comienzo de elución al 90% de A (A: 0.0675% de TFA en agua) y final de la elución al 80% de B (B: 0.0625% de TFA en MeCN) global a lo largo de 4.2 min y luego se eluyó al 80% de B durante 1.0 min. La columna se reequilibró a continuación a lo largo de 0.8 min a 90:10 con un tiempo total de ejecución de 6 min. La temperatura de la columna era de 50 °C con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. El detector de matriz de fotodiodos barría de 200 a 400 nm.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice GF254 del grupo Sanpont y se utilizó normalmente UV para visualizar las manchas. En algunos casos también se emplearon otros métodos de visualización adicionales. En estos casos, la placa de TLC se reveló con yodo (preparado mediante la adición de aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice y mezclado a fondo), vainillina (preparado al disolver aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de H₂SO₄ al 10%), ninhidrina (disponible comercialmente de Aldrich), o Magic Stain (preparada por mezcla a fondo de (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O, 5 g de (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆, 450 ml de H₂O y 50 ml de H₂SO₄ concentrado) para visualizar el compuesto. La cromatografía instantánea se realizó con gel de sílice de 40-63 µm (malla de 230-400) de Silicycle siguiendo técnicas análogas a las descritas en Still, W. C.; Kahn, M.; y Mitra, M. *Journal of Organic Chemistry*, 1978, 43, 2923-2925. Los solventes típicos utilizados para la cromatografía instantánea o cromatografía en capa fina eran mezclas tales como diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexanos/acetato de etilo.

La cromatografía preparativa se realizó en un sistema Gilson-281 Prep LC 322 con un detector Gilson UV/VIS-156. La columna utilizada fue una Agella Venusil ASB Prep C18, 5 µm, 150 × 21.2 mm o Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150 × 30 mm o Boston Symmetrix C18, 5 µm, 150 × 30 mm o Phenomenex Synergi C18, 4 µm, 150 × 30 mm. Gradientes reducidos con acetonitrilo/agua, en los que el agua contiene el 0.05% de HCl o 0.25% de HCOOH o 0.5% de NH₃•H₂O, se utilizaron para eluir los compuestos a una velocidad de flujo de aproximadamente 25 ml/min y un tiempo de ejecución total de 8 a 15 min.

Los análisis de SFC se realizaron en un sistema Agilent 1260 Infinity SFC con un inyector automático Agilent 1260 y un detector Agilent DAD:1260. La columna usada era Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm o Chiralpak AS-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm o Chiralpak AD-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm. Método OD-H_5_40_2.35ML Columna incluida: Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: 40% etanol (0.05% DEA) en CO₂ Caudal: 2.35 ml/min Longitud de onda: 220 nm. Método AS-H_3_40_2.35ML Columna incluida: Chiralpak AS-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: 40% metanol (0.05% DEA) en CO₂ Caudal: 2.35 ml/min Longitud de onda: 220 nm. Método OD-H_3_40_2.35M Columna incluida: Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 µm Fase móvil: 40% metanol (0.05% DEA) en CO₂ Caudal: 2.35 ml/min Longitud de onda: 220 nm. Método AD-H_2_50_2.35ML Columna incluida: Chiralpak AD-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 mm Fase móvil: 50% metanol (0.1% MEA) en CO₂ Caudal: 2.35 ml/min Longitud de onda: 220 nm.

El análisis preparativo de SFC se realizó en un Sistema Waters Thar 80 Pre-SFC con un detector de UV Gilson. La columna utilizada fue Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm de I.D., 5 m o Chiralpak AD-H 250 × 4.6 mm de I.D., 5 m. Los

gradientes reducidos con etanol o metanol en CO₂, en donde el etanol o metanol contiene el 0.05% de NH₃·H₂O o 0.05% de DEA o 0.1% de MEA, se utilizaron para eluir el compuesto a una velocidad de flujo de entre 40 y 80 ml/min y un tiempo de ejecución total entre 20 y 30 min.

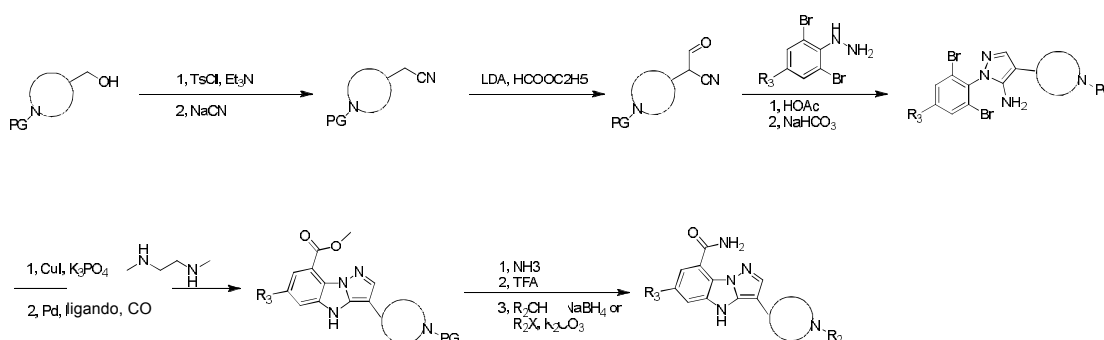
5 Los inhibidores de PARP-1 que se dan a conocer en la presente memoria se pueden utilizar para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades que comprenden cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cardíaca, inflamación y diabetes. Los inhibidores de PARP-1 se pueden utilizar como un agente independiente o en politerapia con otros quimioterápicos para potenciar el efecto de estos quimioterápicos estándares.

Los cánceres que se pueden tratar con los inhibidores de PARP-1 incluyen, pero sin limitarse a ellos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colon y leucemia, etc.

10 Descripción detallada de la invención

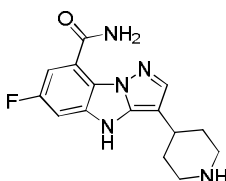
Para describir la presente invención con más detalle, se dan a conocer los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a ellos.

Esquema A



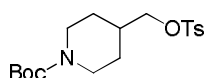
15 Ejemplo 1

6-Fluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 1A

4-((Tosiloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



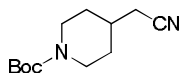
20

A una solución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 46.5 mmol), Et₃N (5.64 g, 55.8 mmol) y DMAP (1.13 g, 9.3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió en porciones TosCl (9.73 g, 51.2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 17 °C durante 2H, se le añadió agua (100 ml) para detenerla. La capa acuosa se extrajo con DCM (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

evaporaron para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (17 g, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 370 (M+1).

Ejemplo 1B

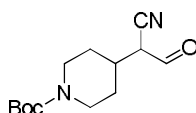
4-(Cianometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Una mezcla del ejemplo 1A (19 g, 55.7 mmol), cianuro de sodio (8.19 g, 167 mmol) en sulfóxido de dimetilo (100 ml) se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), y salmuera (50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título (11 g) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 225 (M+1)

Ejemplo 1C

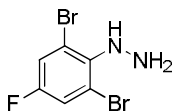
4-(1-Ciano-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una mezcla del ejemplo 1B (11 g, 49 mmol), *t*-BuOK (32.9 g, 294 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota una solución de formiato de etilo (21.7 g, 294 mmol) en DMF (50 ml) a -10 °C en una atmósfera de N₂. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 h, y luego se neutralizó con HCl a 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (11g, 89%) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 253 (M+1)

Ejemplo 1D

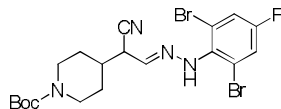
(2,6-Dibromo-4-fluorofenil)hidrazina



25 A una solución de 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (5 g, 18.6 mmol) en 35 ml de HCl acuoso al 20% (35 ml) se le añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (1.41 g, 20.45 mmol) en agua (40 ml) a -5 °C con una velocidad de adición del goteo que mantuviera la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de 0.5 h, la solución antes mencionada se añadió gota a gota a una solución de SnCl₂ (10.49 g, 46 mmol) en solución concentrada de HCl (40 ml) a -15 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se dejó calentar a 35 °C y se agitó durante 12h. La mezcla se enfrió a 0 °C y ajustó a pH = 9 con solución acuosa concentrada de amoníaco. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150ml×3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4 g, rendimiento: 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d): δ ppm 3.91 (br.s., 1H), 5.37 (br.s., 1H), 7.31 (d, J = 7.37 Hz, 2H).

Ejemplo 1E

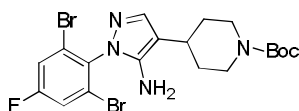
4-(1-Ciano-2-(2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazono)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla del ejemplo 1C (3.5 g, 13.87 mmol) y del ejemplo 1D (3.94 g, 13.87 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 0.5 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.8 g, 53%). LC/MS (ESI) m/z: 519 (M+1).

Ejemplo 1F

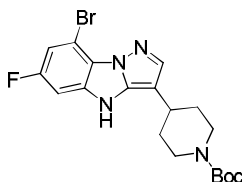
4-(5-Amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Una mezcla del ejemplo 1E (3.8 g, 7.33 mmol) y Et₃N (1.48 g, 14.67 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (3.8 g, 100%).

Ejemplo 1G

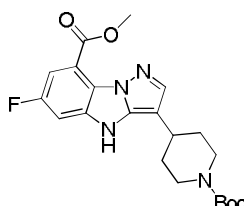
4-(8-Bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una mezcla del **ejemplo 1F** (2.4 g, 4.63 mmol), *N*¹,*N*²-dimetiletano-1,2-diamina (40.83 mg, 0.463 mmol), CuI (88 mg, 0.463 mmol) y K₃PO₄ (983 mg, 4.63 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora en un microondas en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.4 g, 15%). LC/MS (ESI) m/z: 437, 439 (M, M+2).
- 20

Ejemplo 1H

3-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxilato de metilo

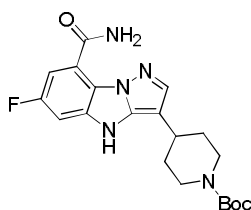


Una mezcla del ejemplo 1G (200 mg, 0.457 mmol), Pd(OAc)₂ (10.27 mg, 0.0457 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33.46 mg,

0.0457 mmol), Xantphos (53 mg, 0.0914 mmol), DPPP (38 mg, 0.0914 mmol), PPh₃ (24 mg, 0.0914 mmol) y Et₃N (232 mg, 2.29 mmol) en DMF (40 ml) y MeOH (20 ml) se agitó a 120 °C durante 12H en una atmósfera de CO (3 MPa). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 52%). LC/MS (ESI) m/z: 417 (M+1).

Ejemplo 1I

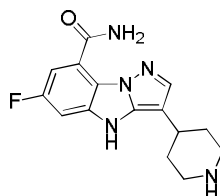
4-(8-Carbamoíl-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 1H (100 mg, 0.24 mmol) y NH₃-MeOH (30 ml) en DMF (100 ml) se hizo reaccionar a 120 °C durante 16 h en un tubo cerrado. La mezcla se enfrió y luego se removió de la solución al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 73%). LC/MS (ESI) m/z: 402 (M+1).

Ejemplo 1J

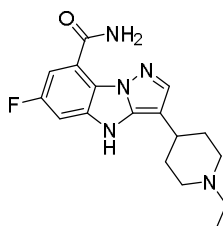
6-Fluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una solución mezclada del ejemplo 1I (70 mg, 0.174 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 15 °C durante 1 h, y se retiró de la solución al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.93-1.96 (m, 2H), 2.37 – 2.36 (d, 2H), 3.09 – 3.22 (m, 3H), 3.31 – 3.53 (t, 2H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 7.68- 7.74 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 302 (M+1).

Ejemplo 2

3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

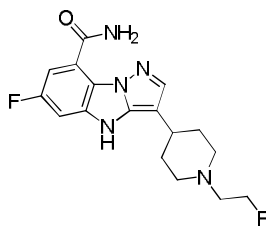


Una mezcla del ejemplo 1J (750 mg, 2.49 mmol) y acetaldehído (1.1 g, 24.9 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a 50 °C

durante 0.5 h. Después, se le añadió NaCNBH_3 (3.13 g, 49.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (563.1 g, 69%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.31-1.34 (t, 3H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.27-2.31 (d, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.97-3.02 (m, 3H), 3.47-3.48 (d, 2H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 7.67-7.72 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 330 (M+1).

Ejemplo 3

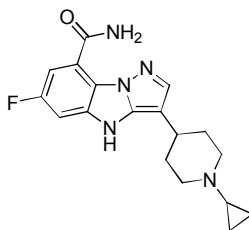
6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 1J (112 mg, 0.372 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (71 mg, 0.558 mmol) y carbonato de potasio (154 mg, 1.116 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y filtró, y el filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar a conocer el compuesto del título (4.6 mg, 3.6%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) ppm 1.94 - 2.15 (m, 2H), 2.17 - 2.37 (m, 2H), 2.86 - 3.07 (m, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 1 H), 3.35 - 3.39 (m, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 2H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 4.89 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 1 H), 7.60 - 7.76 (m, 2H), 8.24 - 8.69 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 348 (M+1).

15 Ejemplo 4

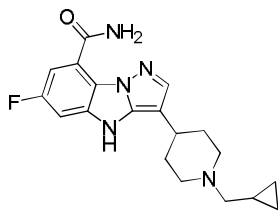
3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (115 mg, 0.663 mmol), ejemplo 1J (40 mg, 0.133 mmol), HOAc (79 mg, 1.33 mmol) y NaCNBH_3 (83 mg, 1.33 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 66 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió y luego se retiró de la solución al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (19.6 mg, 43%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0.70-0.79 (m, 4H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.18-2.28 (t, 3H), 2.85-2.94 (m, 3H), 3.42-3.45 (d, 2H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.395 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 342 (M+1).

Ejemplo 5

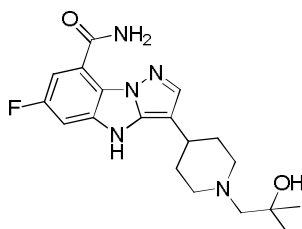
25 3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del **ejemplo 1J** (12 mg, 0.04 mmol), ciclopropanocarbaldéido (5.58 mg, 0.08 mmol) y NaCNBH_3 (50 mg, 0.8 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a 10 °C durante 16 h. Después, se le añadió tetraisopropoxititanio (17 mg, 0.06 mmol) y se agitó de manera continua durante 1 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5.2 mg, 37%). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0.40-0.44 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 1H), 1.12-1.13 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 2.32-2.36 (d, 2H), 2.9-3.12 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.50 (s, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+1)

Ejemplo 6

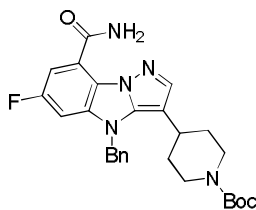
6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10

Ejemplo 6A

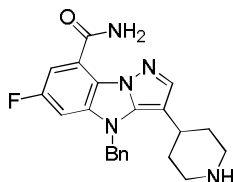
4-(4-bencil-8-carbamoyl-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 1I (100 mg, 0.25 mmol), (bromometil)benceno (127 mg, 0.748 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0.748 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (112.6 mg, 91.8%). LC/MS (ESI) m/z: 492 (M+1).

Ejemplo 6B

4-bencil-6-fluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

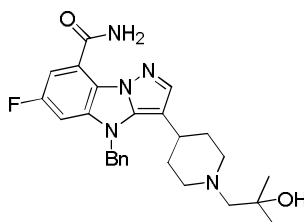


20

Una solución de la mezcla del ejemplo 6A (112.6 mg, 0.229 mmol) en DCM (9 ml) TFA (3 ml) se agitó a 12 °C durante 2H. Después de retirar la solución al vacío, se proporcionó el compuesto del título (115 mg, 100%) como un sólido amarillo que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 392 (M+1).

Ejemplo 6C

- 5 4-bencil-6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

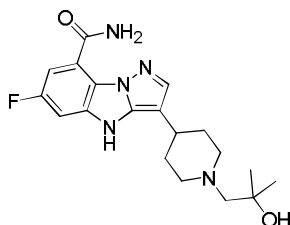


Una mezcla del ejemplo 6B (115 mg, 0.229 mmol), 2,2-dimetiloxirano (50 mg, 0.690 mmol) y Et₃N (116 mg, 1.15 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 120 °C con un microondas durante 1 h. La mezcla se enfrió y se retiró de la solución al vacío, y luego el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

- 10 LC/MS (ESI) m/z: 464 (M+1).

Ejemplo 6D

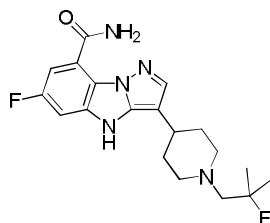
- 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 15 Una mezcla del ejemplo 6C (32 mg, 0.069 mmol) y Pd/C (25 mg) en metanol (30 ml) se hidrogenó a 50 °C durante 4H en H₂ (1 atm). La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8.2 mg, 32.2%). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.38 (s, 6 H), 2.10 - 2.30 (m, 4H), 3.12 (s, 5 H), 3.57 - 3.73 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 374 (M+1).

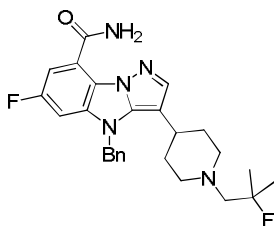
Ejemplo 7

- 20 6-fluoro-3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 7A

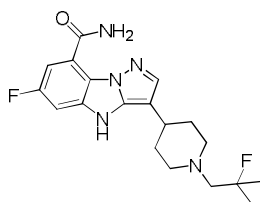
4-bencil-6-fluoro-3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 A una mezcla del ejemplo 6C (32 mg, 0.069 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de DAST (33 mg, 0.207 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 h, y luego se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10ml×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 84.4%). LC/MS (ESI) m/z: 466 (M+1).

Ejemplo 7B

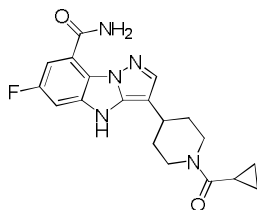
10 6-fluoro-3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Una mezcla del ejemplo 7A (27 mg, 0.058 mmol) y Pd/C (30 mg) en metanol (20 ml) se hidrogenó a 45 °C durante 16 h en H₂ (1 atm). La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2.1 mg, 10%). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 2.51 - 2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.90 (m, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 8.27 - 8.59 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 376 (M+1)

Ejemplo 8

3-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

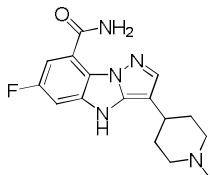


20 Una mezcla del ejemplo 1J (52 mg, 0.125 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (13 mg, 0.150 mmol), Et₃N (50.5 mg, 0.5 mmol) y HATU (47.5 mg, 0.125 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 50 °C durante 3h. Después de enfriarla la mezcla y de retirarla de la solución al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (12.7 mg, 27.3%). LC/MS: 370 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0.72 (d, *J* = 7.53Hz, 4H), 1.42 - 1.69 (m, 2H), 1.88 - 2.07 (m, 3H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 3.14 - 3.29 (m, 1 H), 4.26 - 4.50

(m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 370 (M+1).

Ejemplo 9

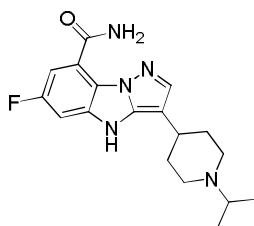
6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.98-2.01 (d, 2H), 2.29-2.31 (d, 2H), 2.83 (s, 1 H), 3.01-3.04 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.49 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 316 (M+1).

Ejemplo 10

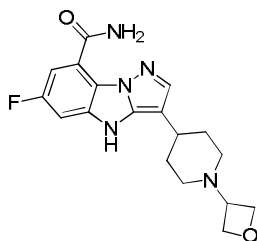
6-fluoro-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.38-1.40 (d, 6 H), 2.02-2.05 (d, 2H), 2.36-2.40 (d, 2H), 3.06 (m, 1 H), 3.19-3.22 (t, 2H), 3.51-3.55 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.51 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 344 (M+1).

Ejemplo 11

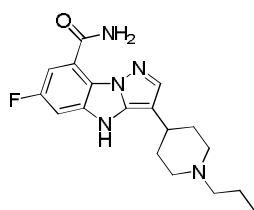
- 15 6-fluoro-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.79 (m, 2H), 1.82 - 1.99 (m, 4H), 2.58 - 2.69 (m, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 4.45 (s, 2H), 4.51 - 4.58 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 358 (M+1).

20 Ejemplo 12

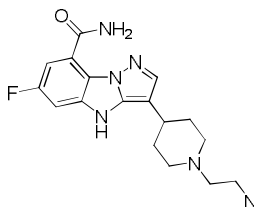
6-fluoro-3-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ^1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.02-1.06 (t, 3H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.00-2.03 (d, 2H), 2.31-2.34 (d, 2H), 3.01-3.05 (m, 5 H), 3.57-3.58 (d, 2H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.51(s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 344 (M+1).

5 Ejemplo 13

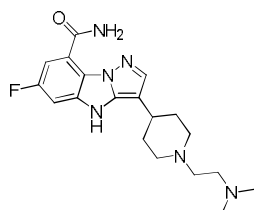
3-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.80 - 1.98 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 2.30 - 2.46 (m, 2H), 2.68 - 2.85 (m, 3H), 3.05 - 3.19 (m, 4H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.69 (br. s., 2H), 8.28 - 8.67 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 345 (M+1).

Ejemplo 14

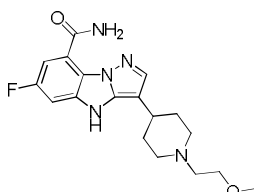
3-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.83 - 1.98 (m, 2H), 2.05 - 2.18 (m, 2H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.68 (s, 6 H), 2.80 (t, $J = 6.46$ Hz, 3H), 2.97 - 3.07 (m, 2H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 1 H), 7.57 - 7.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 373 (M+1).

Ejemplo 15

6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

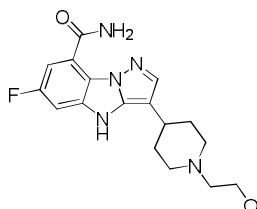


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2.00 -

2.18 (m, 2H), 2.22 - 2.38 (m, 2H), 2.94 - 3.08 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 2H), 3.33 - 3.38 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.56 - 3.70 (m, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 7.19 - 7.38 (m, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.42 - 8.66 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 360 (M+1).

Ejemplo 16

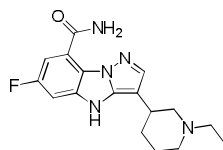
5 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2.04 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.37 (m, 2H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 3.12 - 3.24 (m, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 3.62 - 3.75 (m, 2H), 3.89 - 3.99 (m, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.50 - 8.62 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 346 (M+1).

Ejemplo 17

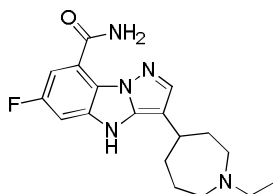
3-(1-etilpiperidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como se describe en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo por 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38 (t, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 3H), 3.59-3.73 (m, 2H), 7.37-7.39 (dd, 1 H), 7.66-7.69 (dd, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.52 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 331 (M+1).

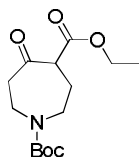
Ejemplo 18

20 3-(1-etilazepan-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 18A

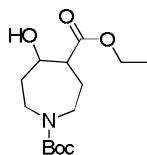
5-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo



5 A una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 g, 251 mmol) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (49.86 g, 351 mmol) en THF (500 ml) se le añadió gota a gota 2-diazo etilo (40.09 g, 351 mmol) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2H y luego se calentó a $15\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 16 h. Después completarse la reacción, la mezcla se desactivó con solución acuosa de K_2CO_3 (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (45 g, rendimiento: 63%). LC/MS (ESI) m/z: 286 (M+1).

Ejemplo 18B

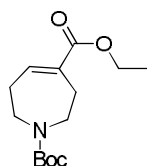
10 5-hidroxi-azepano-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo



15 A una solución del ejemplo 18A (45 g, 157.7 mmol) en MeOH (420 ml) se le añadió NaBH_4 (7.16 g, 189 mmol) en porciones a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, la mezcla resultante se desactivó con agua (400 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (400ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (22.3 g, rendimiento: 49%). LC/MS (ESI) m/z: 288 (M+1).

Ejemplo 18C

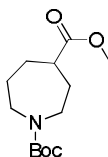
2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo



20 A una solución del ejemplo 18B (21 g, 73 mmol), DBU (22 g, 146 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió gota a gota MsCl (14.56 g, 128 mmol). Después de terminar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2H, y se enfrió a temperatura ambiente, y luego se le añadió agua (200 ml) para detenerla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el
25 compuesto del título (13 g, rendimiento: 66%). LC/MS (ESI) m/z: 270 (M+1).

Ejemplo 18D

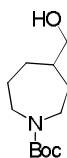
azepano-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-metilo



Una mezcla del ejemplo 18C (13 g, 48.27 mmol) y Pd/C (1 g) en MeOH (130 ml) se hidrogenó a 15 °C durante 16 h en H₂ (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (10.7 g, rendimiento: 82%). LC/MS (ESI) m/z: 258 (M+1).

5 Ejemplo 18E

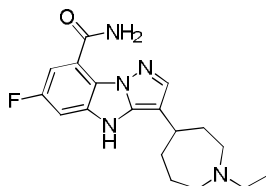
4-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del ejemplo 18D (10.7 g, 39 mmol) en THF (200 ml) se le añadió LiAlH₄ (1.48 g, 39 mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla resultante se desactivó con agua (10 ml), 15% de NaOH acuoso (10 ml), agua (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (7 g, rendimiento: 77%). LC/MS (ESI) m/z: 230 (M+1).

Ejemplo 18F

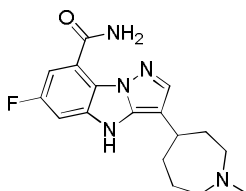
3-(1-etilazepan-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo por 4-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38-1.42 (t, 3H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 2H), 3.33-3.53 (m, 4H), 7.38-7.40 (dd, 1 H), 7.69-7.73 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 344 (M+1).

Ejemplo 19

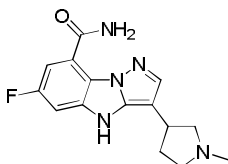
6-fluoro-3-(1-metilazepan-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 18. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.95-2.10 (m, 3H), 2.26-2.35 (m, 3H), 2.96 (s, 1 H), 3.14-3.17 (m, 1 H), 3.36-3.49 (m, 4H), 7.38-7.40 (dd, 1 H), 7.69-7.72 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.47 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 330 (M+1).

Ejemplo 20

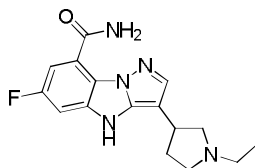
5 6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo por 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 2.29-2.35 (m, 1 H), 2.59-2.62 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.53-3.55 (m, 2H), 10 3.76-3.81 (m, 2H), 7.40-7.42 (dd, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 302 (M+1).

Ejemplo 21

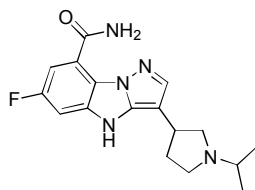
3-(1-etilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 20, sustituyendo por 15 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 2.29-2.35 (m, 1 H), 2.59-2.62 (m, 1 H), 2.99 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 7.40-7.42 (dd, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.50 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 316 (M+1).

Ejemplo 22

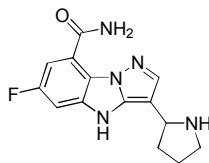
6-fluoro-3-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 20, sustituyendo por 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.42-1.44 (d, 6 H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 1 H), 3.44-3.55 (m, 3H), 3.68-3.71 (m, 1 H), 7.41-7.43 (dd, 1 H), 7.71-7.74 (dd, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.55 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 330 (M+1).

25 **Ejemplo 23**

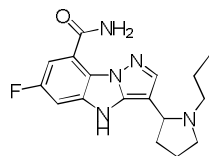
6-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo por 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2.17 - 2.31 (m, 1 H), 2.33 - 2.51 (m, 2H), 2.52 - 2.67 (m, 1 H), 3.48 (t, *J* = 7.28 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 10.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 288 (M+1).

Ejemplo 24

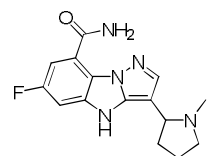
6-fluoro-3-(1-propilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 2, sustituyendo por 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.93 (t, *J* = 7.34Hz, 3H), 1.54 - 1.79 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 5.02Hz, 2H), 2.37 - 2.53 (m, 2H), 2.76 (br. s., 1 H), 3.05 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 1 H), 4.31 (br. s., 1 H), 7.44 (dd, *J* = 8.09, 2.32Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 10.92, 2.38 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 330 (M+1).

Ejemplo 25

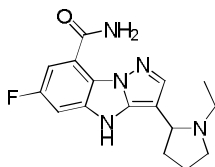
6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 2, sustituyendo por 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2.25 - 2.41 (m, 2H), 2.47 - 2.67 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 10.73, 2.57 Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 302 (M+1).

Ejemplo 26

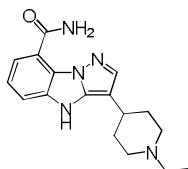
3-(1-etilpirrolidin-2-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 2, sustituyendo por 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.30 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H), 2.26 - 2.37 (m, 2H), 2.46 - 2.61 (m, 2H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 3.25 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 4.55 (t, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.16, 2.26 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 10.73, 2.32Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 316 (M+1).

Ejemplo 27

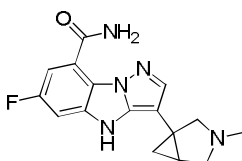
3-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo por (2,6-dibromofenil)hidrazina la (2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazina. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.16-1.20 (t, 3H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.07-2.11 (d, 2H), 2.16-2.19 (d, 2H), 2.51-2.56 (q, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.11-3.13 (d, 2H), 7.40-7.44 (t, 1 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.70 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 312 (M+1).

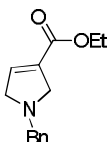
Ejemplo 28

6-fluoro-3-(3-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 28A

1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

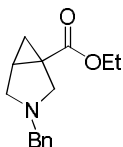


A una solución de N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (4.5 g, 61 mmol) y propiolato de etilo (5.0 g, 51 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (0.4 ml, 5.2 mmol) a 0 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a 20 °C, y se agitó durante 24h, y luego se desactivó con NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (250ml×2). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (150ml×2) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (10 g, rendimiento: 80%) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 232 (M+1).

Ejemplo 28B

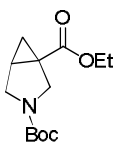
- 5 3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de etilo



- A una mezcla de (CH₃)₃SOI (21.5 g, 97.7 mmol) en DMSO (150 ml) se le añadió en porciones el 60% de NaH (3.5 g, 87.5 mmol) a 0 °C-5 °C en una atmósfera de N₂. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 19 °C durante 2H, y después se le añadió una solución del ejemplo 28A (9 g, 38.9 mmol) en porciones a 0 °C-5 °C. La solución mezclada de reacción se agitó a 19 °C durante 15 h, y luego se desactivó con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (500ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200ml×2) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (5.4 g, rendimiento: 32%) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 246 (M+1).

Ejemplo 28C

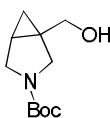
- 15 3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 1-etilo



- Una mezcla del ejemplo 28B (5.4 g, 22 mmol), BOC₂O (10 g, 46 mmol) y Pd/C al 10% (600 mg) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a 19 °C durante 15 h en H₂ (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (5.3 g, rendimiento: 94%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83 (t, J = 4.96 Hz, 1 H), 1.25 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 1.39 - 1.48 (m, 9 H), 1.56 (dd, J = 8.34, 4.58 Hz, 1 H), 1.79 (s, 1 H), 1.94 - 2.10 (m, 1 H), 3.41 (dd, J = 10.73, 3.45 Hz, 1 H), 3.50 - 3.82 (m, 3H), 4.07 - 4.19 (m, 2H), 4.25 (d, J = 7.15 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 6.61 (t, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H)

25 Ejemplo 28D

- 1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo

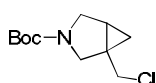


Una mezcla del ejemplo 28C (5.3 g, 20.7 mmol) y LiOH a 1 N (50 ml, 50 mmol) en THF (25 ml) y MeOH (50 ml) se agitó a 60 °C durante 2H. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (100ml×2).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml×2), salmuera (50ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el residuo. El residuo se disolvió en THF (100 ml), y se le añadió gota a gota BH₃-DMS a 10 M (10 ml, 100 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 19 °C durante 15 h, y después de completarse la reacción, se desactivó con MeOH (100 ml). La solución se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3.5 g, rendimiento: 89%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.51 (br. s., 1 H, 0.78 (dd, *J* = 8.09, 5.08 Hz, 1 H), 1.37 - 1.47 (m, 10 H), 3.42 (d, *J* = 10.29 Hz, 2H), 3.48 - 3.78 (m, 4H).

Ejemplo 28E

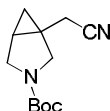
1-(clorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla del ejemplo 28D (3.5 g, 16.43 mmol), DMAP (200 mg, 1.6 mmol) y Et₃N (5 ml, 36.14 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota TosCl (3.7 g, 19.47 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 24 °C durante 15 h, la mezcla se desactivó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (250ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2.6 g, rendimiento: 68%), como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.68 (t, *J* = 4.64Hz, 1 H), 0.90 (dd, *J* = 8.16, 5.27 Hz, 1 H), 1.39 - 1.55 (m, 10 H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 3.48 - 3.77 (m, 4H).

Ejemplo 28F

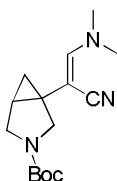
1-(cianometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 28E (2.6 g, 11 mmol), NaCN (1.57 g, 32 mmol) y KI (1.87 g, 11 mmol) en DMSO (40 ml) se agitó a 100-120 °C durante 2H. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc (200 ml) y solución acuosa de Na₂CO₃ (120 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2.4 g, rendimiento: 96%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.47 - 0.72 (m, 1 H), 0.81 - 0.96 (m, 1 H), 1.34 - 1.55 (m, 10 H), 2.53 - 2.80 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 10.54Hz, 1 H), 3.38 - 3.84 (m, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 167 (M-55).

Ejemplo 28G

1-(1-ciano-2-(dimetilamino)vinil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo

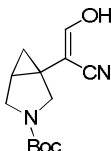


30

Una mezcla de 1-*tert*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (3.8 g, 21.8 mmol) y el ejemplo 28F (2.4 g, 10.8 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 70 °C durante aproximadamente 10 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla resultante se evaporó del solvente al vacío para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo 28H

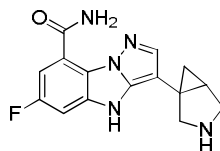
1-(1-ciano-2-hidroxivinil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución del ejemplo 28G (3.0 g, bruto, 10.8 mmol) en una mezcla de THF/HOAc/agua (1/1/1) (45 ml) se agitó a 24 °C durante 5 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se dividió entre NaHCO₃ (100 ml) saturado y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100ml×2), salmuera (100ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, rendimiento: 52%) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 195 (M-55).

Ejemplo 28I

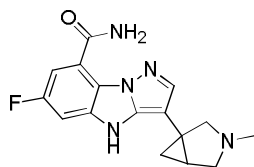
15 3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1E a 1J.

Ejemplo 28J

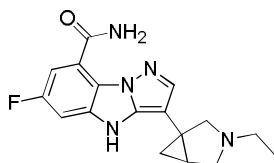
6-fluoro-3-(3-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.05 (td, *J* = 6.37, 3.95 Hz, 1 H), 2.93 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 11.04Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 11.11, 3.83Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 1 H), 3.85 (d, *J* = 11.04Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 10.79, 2.51 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 314 (M+1).

25 Ejemplo 29

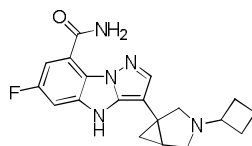
3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 28. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.27 - 1.37 (m, 5 H), 1.95 - 2.11 (m, 1 H), 3.22 (q, *J* = 7.19 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 10.92Hz, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.86 (d, *J* = 10.92Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 328 (M+1).

Ejemplo 30

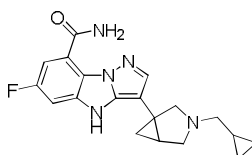
3-(3-ciclobutil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 28. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆+ D₂O) 0.77 (dd, *J* = 7.91, 4.14Hz, 1 H), 1.22 (t, *J* = 4.14Hz, 1 H), 1.51 - 1.68 (m, 3H), 1.77 - 1.96 (m, 4H), 2.47 (br. s., 2H), 2.88 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.41, 2.51 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 10.98, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 354 (M+1).

Ejemplo 31

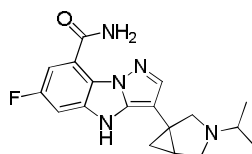
3-(3-(ciclopropilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.32-0.35 (m, 2H), 0.65-0.68 (m, 2H), 1.06 (m, 1 H), 1.16-1.19 (m, 1 H), 1.39-1.42 (t, 1 H), 1.92-1.94 (m, 1 H), 2.84-2.85 (d, 2H), 3.18-3.21 (m, 1 H), 3.56-3.59 (d, 2H), 3.73-3.75 (d, 2H), 7.35-7.39 (dd, 1 H), 7.68-7.71 (dd, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 354 (M+1).

20 Ejemplo 32

6-fluoro-3-(3-isopropil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

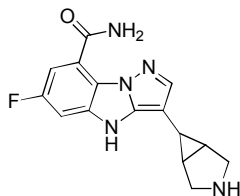


25 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 28. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) 1.25 - 1.43 (m, 8 H), 2.00 - 2.15 (m, 1 H), 3.39 (s, 1 H), 3.49 (d, *J* = 11.04Hz, 1 H), 3.62 (d, *J* = 3.89 Hz, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 3.90 (d, *J* = 10.92Hz, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI)

m/z: 342 (M+1).

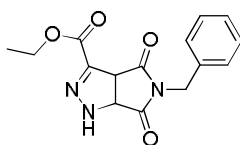
Ejemplo 33

3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Ejemplo 33A

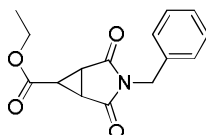
5-bencil-4,6-dioxo-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-bencil-1H-pirrolo-2,5-diona (5.0 g, 26.7 mmol) y 2-propionildiazenocarbaldéido (2.9 ml, 28.0 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó a 30 °C durante 5 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (7.67 g, rendimiento: 95.4%). LC/MS (ESI) m/z: 302 (M+1).

Ejemplo 33B

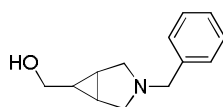
3-bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo



15 El ejemplo 33A (7.67 g, 25.5 mmol) se calentó a 190 °C durante 1 h. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el compuesto del título (5.353 g, 76.9%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 274 (M+1).

Ejemplo 33C

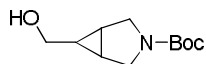
(3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)metanol



20 A una suspensión de LiAlH₄ (3.055 g, 80.4 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota una solución del ejemplo 33B (5.353 g, 19.6 mmol) en 30 ml de THF a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de mantenerla con reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de Na₂SO₄ (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (1.42 g, 35.8%). LC/MS (ESI) m/z: 204 (M+1).

Ejemplo 33D

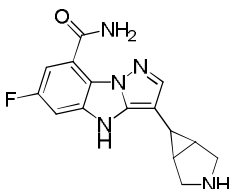
6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 33C (1.42 g, 7.0 mmol), Boc₂O (1.81 g, 8.4 mmol) y Pd/C al 10% (200 mg) en metanol (80 ml) se hidrogenó a 25 °C durante 16 h en H₂ (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título **4** (1.14 g, 76%). LC/MS (ESI) m/z: 214 (M+1).

Ejemplo 33E

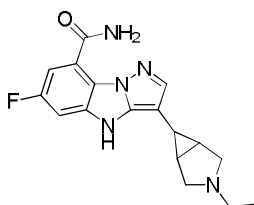
3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1E a 1J. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) ppm 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 2H), 3.49 - 3.65 (m, 4H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 2H), 8.42 - 8.61 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 300 (M+1).

Ejemplo 34

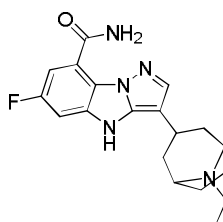
3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 28. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) ppm 1.26 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.96 - 3.08 (m, 2H), 3.42 - 3.58 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 328 (M+1).

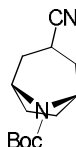
Ejemplo 35

3-(8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octán-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 35A

3-ciano-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

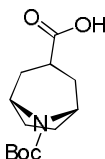


5 A una mezcla de 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 44.389 mmol) en DME (300 ml) y EtOH (6.7 ml) se le añadió en porciones t-BuOK (20 g, 177.557 mmol) y TOSMIC (17.33 g, 88.778 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 60 °C durante 16 h, la mezcla resultante se desactivó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (6.08 g, rendimiento: 57.96%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 327 (M+1).

10

Ejemplo 35B

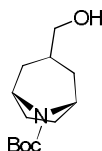
ácido 8-(*tert*-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxílico



15 Una solución del ejemplo 35A (6.58 g, 27.845 mmol) y KOH (9.36 g, 167.069 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (1:1, 200 ml) se agitó a 80 °C durante 4H. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 3-4 con HCl a 2 N, y después se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (6.01 g, rendimiento: 84.53%).

Ejemplo 35C

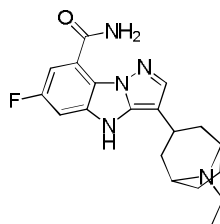
20 3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una solución del ejemplo 35B (6 g, 23.529 mmol) en THF (60 ml) se le añadió BH₃-DMS a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 16 h, se le añadió MeOH (100 ml) para detenerla. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (5.2 g, rendimiento: 92.69%). LC/MS (ESI) m/z: 242 (M+1).

Ejemplo 35D

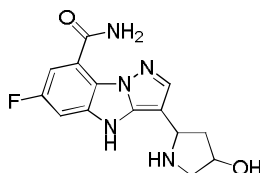
3-(8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octán-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1E a 1J y 2. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.42-1.45 (t, 3H), 2.18-2.36 (m, 8 H), 3.16-3.18 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 4.13 (s, 2H), 7.36-7.37 (dd, 1 H), 7.61-7.66 (dd, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.62 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+1).

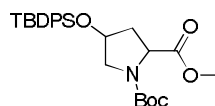
5 Ejemplo 36

6-fluoro-3-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 36A

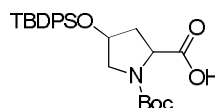
4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-metilo



10 A una mezcla de 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo (2 g, 8.13 mmol), imidazol (1.1 g, 16.26 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió en porciones TBDPSCI (2.68 g, 9.76 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 15 °C durante 4h, la mezcla de reacción se lavó con agua (10ml×2) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3.9 g, rendimiento: 99%) como un
15 aceite incoloro que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 36B

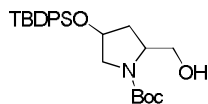
ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxílico



20 Una mezcla del ejemplo 36A (3.9 g, 8.1 mmol) y LiOH (1 g, 24.2 mmol) en una solución mezclada de H₂O (20 ml), MeOH (5 ml) y THF (20 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y ajustó a pH 4-5 con HCl a 1 N, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (3.7 g, rendimiento: 97%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 36C

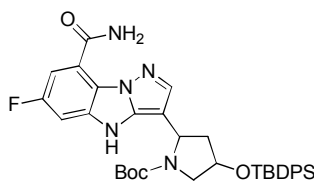
4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla del ejemplo 36B (3.7 g, 7.89 mmol), Et₃N (2.2 g, 15.8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió carbonocloridato de isopropilo (1.2 g, 9.5 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 15 °C durante 4H, la mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió NaBH₄ (1.2 g, 31.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 64H. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se dividió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3.5 g, rendimiento: 100%). LC/MS (ESI) m/z: 456 (M+1).

Ejemplo 36D

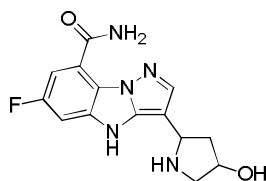
4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1E a 1J. LC/MS (ESI) m/z: 642 (M+1).

Ejemplo 36E

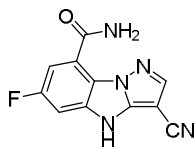
6-fluoro-3-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



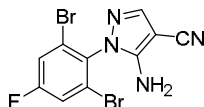
Una mezcla del ejemplo 36D (50 mg, 0.078 mmol) en HBr/HOAc (0.5 ml) se agitó a 15 °C durante 6 h. Se evaporó la mezcla resultante, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.36 (br. s., 1 H), 8.06 - 7.86 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 6.1, 11.5 Hz, 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 3.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.06 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 2.48 - 2.41 (m, 1 H), 2.21 (dd, J = 5.8, 13.0 Hz, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 304 (M+1).

Ejemplo 37

25 3-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 37A**

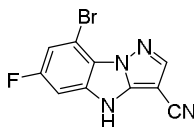
5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 5 Una mezcla del ejemplo 1D (4 g, 14 mmol) y 2-(etoximetileno)malononitrilo (2.24g, 18.31 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 1.5 h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 56%) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 37B

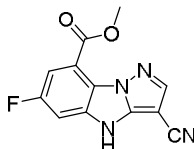
8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carbonitrilo



- 10 Una mezcla del ejemplo 37A (2.8 g, 7.78 mmol), *N*¹,*N*²-dimetiletano-1,2-diamina (68 mg, 0.777 mmol), CuI (148 mg, 0.777 mmol) y K₃PO₄ (1.65 g, 7.78 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 60 °C durante 24H en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se evaporó para dar el residuo que se lavó con MeOH y agua, y luego se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.7g, 78%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 37C

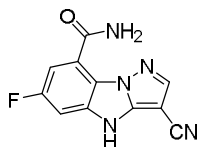
3-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxilato de metilo



- 20 Una solución del ejemplo 37B (1 g, 3.58 mmol), Pd(OAc)₂ (161 mg, 0.72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (526 mg, 0.72 mmol), Xantphos (420 mg, 0.72 mmol), DPPP (296 mg, 0.72 mmol), PPh₃ (188 mg, 0.72 mmol) y Et₃N (1.8 g, 18 mmol) en DMF (30 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a 120 °C durante 12H en una atmósfera de CO (3 MPa). Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el residuo que se lavó con DCM y se secó. El compuesto del título resultante (0.5 g, 54%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 37D

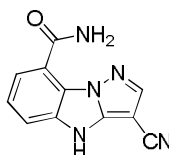
3-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 5 Una mezcla del ejemplo 37C (20 mg, 0.077 mmol) y NH_4OH (5 ml) en DMF (1 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a 120 °C durante 4h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2.99 mg, 16%). ^1H -RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.52 (dd, $J = 7.91$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 10.67$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 244 (M+1).

Ejemplo 38

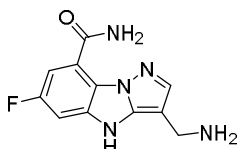
3-ciano-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 10 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 37. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) ppm 7.54-7.58 (t, 1H), 7.75-7.77 (d, 1 H), 8.10-8.12 (d, 1H), 8.23 (S, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 226 (M+1).

Ejemplo 39

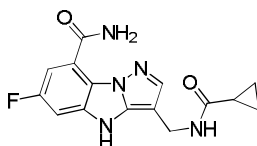
3-(aminometil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 15 A una mezcla de ejemplo 37D (100 mg, 0.4 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (50 ml) se le añadió $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 0.8 mmol) y NaBH_4 (47 mg, 1.2 mmol) en porciones. Después de agitarla a 0 °C durante 5 min, la mezcla de reacción se evaporó para dar el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 45%). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) ppm 4.2 (S, 2H), 7.269-7.318 (t, 2H), 7.796 (S, 1 H), 8.399 (S, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 248 (M+1).

Ejemplo 40

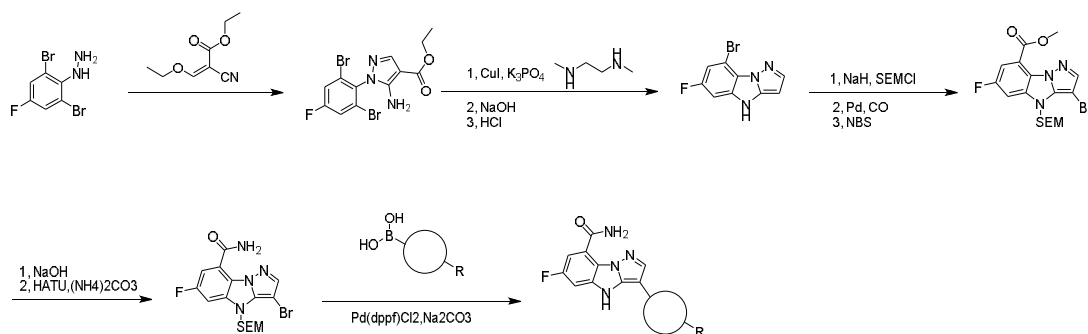
3-(ciclopropanocarboxamidometil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- Una mezcla del ejemplo 39 (20 mg, 0.081 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (8.36 mg, 0.098 mmol), HOBT (13.12 mg, 0.0979 mmol), EDCI (18.61 mg, 0.097 mmol) y Et_3N (25 mg, 0.242 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 30 °C durante 6 h.

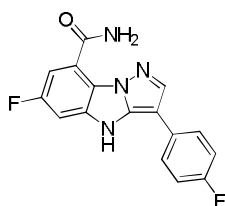
Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (11.9 mg, 48%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.64-0.72 (m, 4H), 1.52-1.57 (m, 1 H), 4.25-2.50 (d, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.82 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.44-8.46 (t, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 11.93(br, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 316 (M+1).

5 Esquema B



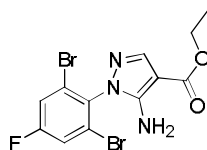
Ejemplo 41

6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Ejemplo 41A

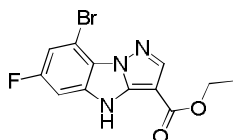
5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla del ejemplo 1D (5 g, 17.61 mmol) y 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (2.98 g, 17.61 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a 78 °C durante 16 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2.7 g, rendimiento: 38%) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 41B

8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de etilo

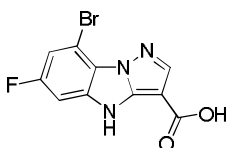


Una mezcla del ejemplo 41A (2.7 g, 6.63 mmol), CuI (252 mg, 1.33 mmol), N^1,N^2 -dimetiletano-1,2-diamina (233.9 mg,

2.65 mmol) y K_3PO_4 (4.22 g, 19.9 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante (2.16 g) se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 41C

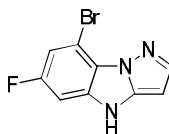
- 5 ácido 8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxílico



Una mezcla del ejemplo 41B (2.16 g, 6.62 mmol) y NaOH (1.06 g, 26.49 mmol) en MeOH (40 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de retirar el solvente por evaporación, el residuo resultante se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Ejemplo 41D

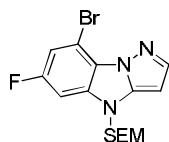
- 8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol



- 15 Una solución del ejemplo 41C (1.97 g, 6.61 mmol) en una mezcla de HCl concentrado (20 ml) y H_2O (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de neutralizar con NH_4OH concentrado, se filtró la mezcla resultante. La torta se lavó con MeOH y se secó al vacío. El sólido obtenido (1.58 g) se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 41E

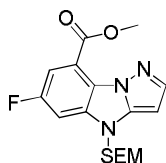
- 8-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol



- 20 A una solución de NaH (0.746 g, 18.66 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución del ejemplo 41D (1.58 g, 6.22 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h, y después se le añadió SEMCI (1.56 g, 9.33 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otra 1 h y luego se desactivó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.43 g, 25 rendimiento: 17% durante 4 pasos). LC/MS (ESI) m/z: 384, 386 (M, M+2).

Ejemplo 41F

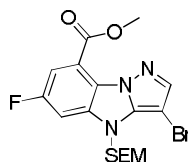
- 6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxilato de metilo



- 5 Una mezcla del ejemplo 41E (0.43 g, 1.12 mmol), Pd(OAc)₂ (50 mg, 0.233 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (164 mg, 0.233 mmol), Xantphos (194 mg, 0.335 mmol), DPPP (138 mg, 0.335 mmol), PPh₃ (88 mg, 0.335 mmol) y Et₃N (566 mg, 5.59 mmol) en DMF (10 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 24H en una atmósfera de CO (3 atms). Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.265 g, rendimiento: 63%). LC/MS (ESI) m/z: 364 (M+1).

Ejemplo 41G

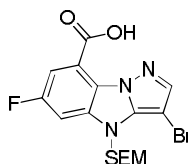
3-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxilato de metilo



- 10 Una mezcla del ejemplo 41F (0.265 g, 729 μmol) y NBS (117 mg, 656 μmol) en DCM (20 ml) se agitó a 10 °C durante 20 min. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.24 g, rendimiento: 75%). LC/MS (ESI) m/z: 442, 444 (M, M+2).

Ejemplo 41H

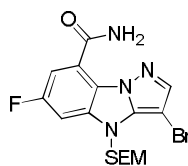
ácido 3-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxílico



- 15 Una mezcla del ejemplo 41G (240 mg, 0.542 mmol) y NaOH (108 mg, 2.71 mmol) en MeOH (6 ml) y H₂O (1.5 ml) se agitó a 60 °C durante 0.5 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a pH 4 con HCl a 1 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (196 mg, rendimiento: 84%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

Ejemplo 41I

3-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

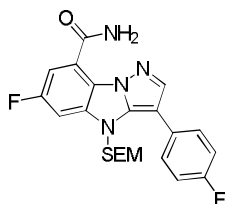


- 25 Una mezcla del ejemplo 41H (0.196 g, 0.46 mmol), HATU (0.226 mg, 0.595 mmol), (NH₄)₂CO₃ (0.439 g, 4.6 mmol) y Et₃N (0.138 g, 1.37 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después de retirar la

solución al vacío, el residuo se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.125 g, rendimiento: 64%). LC/MS (ESI) m/z: 427, 429 (M, M+2).

5 Ejemplo 41J

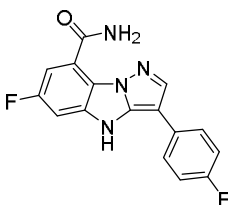
6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 41I (50 mg, 0.117 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (17 mg, 0.023 mmol), Na₂CO₃ (31 mg, 0.292 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (24 mg, 0.175 mmol) en DMF (3 ml) y H₂O (0.5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 77%). LC/MS (ESI) m/z: 443 (M+1).

Ejemplo 41K

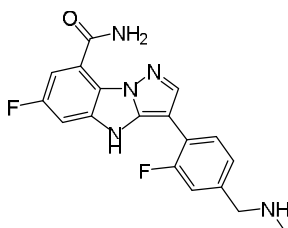
15 6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 41J (40 mg, 0.090 mmol) en TFA (0.5 ml) y DCM (0.5 ml) se agitó a 10 °C durante 5 h. Después de retirar la solución al vacío, al residuo se le añadieron MeOH (3 ml) y K₂CO₃ (0.037 g, 0.271 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2h. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6.3 mg, rendimiento: 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.32 (s, 1 H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.59-7.61 (d, 1 H), 7.55-7.57 (d, 1 H), 7.22-7.27 (t, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 313 (M+1).

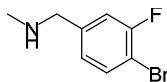
Ejemplo 42

6-fluoro-3-(2-fluoro-4-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

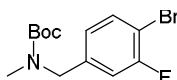


Ejemplo 42A

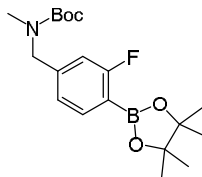
1-(4-bromo-3-fluorofenil)-N-metilmetanamina



Una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (2 g, 9.8 mmol) y metanamina (30-40% en EtOH) (10 ml, 16.7 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 75 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y luego se le añadió NaBH₄ (745 mg, 19.6 mmol) en una porción y se agitó durante otros 30 min. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1.47 g, rendimiento: 74%). LC/MS (ESI) m/z: 218, 220 (M, M+2).

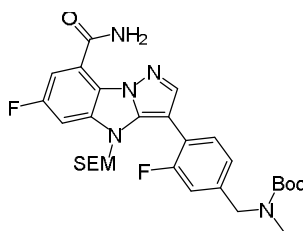
Ejemplo 42B(4-bromo-3-fluorobencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla del ejemplo 42A (1.47 g, 6.77 mmol), Boc₂O (1.77 g, 8.12 mmol) y Et₃N (1.37 g, 13.54 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 18 °C durante 2H. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1.83 g, rendimiento: 85%). LC/MS (ESI) m/z: 319 (M+1).

Ejemplo 42C(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)bencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla del 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.76 g, 6.92 mmol), ejemplo 42B (1.83 g, 5.77 mmol), KOAc (1.13 g, 11.54 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (422 mg, 0.577 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2 g, rendimiento: 95%) como aceites incoloros.

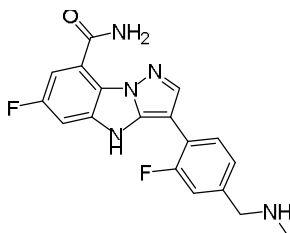
Ejemplo 42D(4-(8-carbamoil-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-3-fluorobencil)(metil)carbamato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 41I (100 mg, 0.23 mmol), ejemplo 42C (85.7 mg, 0.23 mmol), Na₂CO₃ (50 mg, 0.47 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (17.1 mg, 0.023 mmol) en DMF (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el residuo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 97%). LC/MS (ESI) m/z: 586 (M+1).

Ejemplo 42E

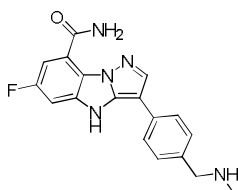
6-fluoro-3-(2-fluoro-4-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 42D (110 mg, 0.19 mmol) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó a 10 °C durante 15 h. Después de retirar la solución al vacío, al residuo se le añadieron MeOH (15 ml) y K₂CO₃ (53 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó a 18 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc/THF = 3/1 (20ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22.45 mg, rendimiento: 34%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2.79 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.48 - 5.29 (m, 27 H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 9.79 Hz, 1 H), 7.78 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+1).

Ejemplo 43

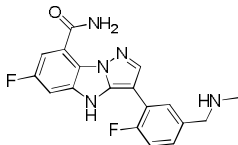
6-fluoro-3-(4-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 42. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄+D₂O) 2.77 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 7.46 - 7.62 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.16 Hz, 3H), 8.26 (s, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 338 (M+1).

Ejemplo 44

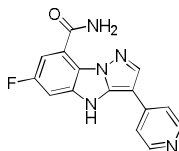
6-fluoro-3-(2-fluoro-5-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 42. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) 2.59 (br. s., 3H), 4.13 (br. s., 2H), 7.15 - 7.41 (m, 2H), 7.47 - 7.68 (m, 2H), 7.95 - 8.09 (m, 1 H), 8.16 - 8.27 (m, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+1).

Ejemplo 45

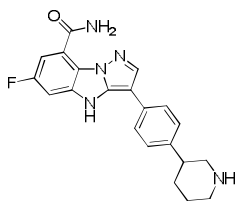
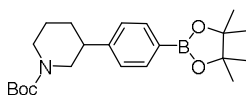
6-fluoro-3-(piridín-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 42. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 7.55-7.63 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H), 8.15-8.19 (m, 1 H), 8.48-8.54 (m, 2H), 8.55-8.59 (m, 1 H), 10.28-10.36 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 296 (M+1).

Ejemplo 46

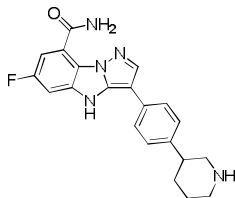
15 6-fluoro-3-(4-(piperidin-3-il)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 46A**3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 3-(4-aminofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.1 g, 0.362 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.101 g, 0.398 mmol), BPO (1.75 g, 0.00724 mmol) y *t*-BuONO (0.056 g, 0.542 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 10 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.095 g, rendimiento: 68%).

Ejemplo 46B

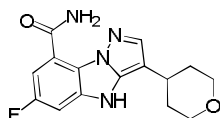
6-fluoro-3-(4-(piperidin-3-il)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



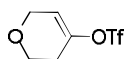
Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 42. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.189 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 3.03-3.14 (m, 3H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 7.37 - 7.40 (d, 2H), 7.44 - 7.47 (dd, 1 H), 7.66 - 7.68 (d, 2H), 7.74 - 7.79 (dd, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 378 (M+1).

Ejemplo 47

6-fluoro-3-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

10 **Ejemplo 47A**

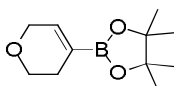
3,6-dihidro-2H-pirán-4-il trifluorometanosulfonato



A una solución de dihidro-2H-pirán-4(3H)-ona (1.8 g, 18.0 mol) en THF (20 ml) se le añadió LiHMDS (1 M, 21.6 ml, 21.6 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se le añadió (CF₃SO₂)₂NPh (6.4 g, 18.0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h y se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.5 g, rendimiento: 35.7%). LC/MS (ESI) m/z: 233 (M+1).

20 **Ejemplo 47B**

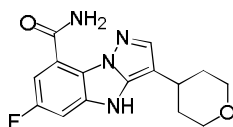
2-(3,6-dihidro-2H-pirán-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 42C.

Ejemplo 47C

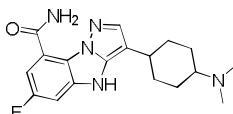
25 6-fluoro-3-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 46B. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ : 1.82-2.03 (m, 4H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 3.62 (td, $J = 11.70$, 2.45 Hz, 2H), 4.04-4.11 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.66-7.75 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 303 (M+1).

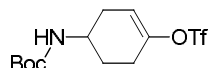
5 Ejemplo 48

3-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 48A

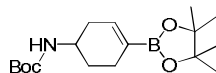
trifluorometanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-ilo



10 A una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 4.689 mol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 9.4 ml, 9.378 mmol) a -78°C en una atmósfera de N_2 . Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se le añadió una solución de $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NPh}$ (1.84 g, 5.158 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 h, y luego se desactivó con solución acuosa de NH_4Cl (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.16 g, rendimiento: 71.60%). LC/MS (ESI) m/z : 347 (M+1).

Ejemplo 48B

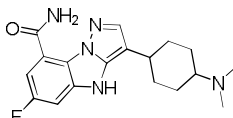
(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 47B

Ejemplo 48C

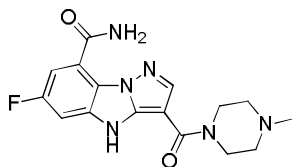
3-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



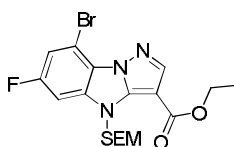
25 Este ejemplo se preparó como los métodos descritos en el ejemplo 47C y en el ejemplo 2. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ : 1.63-1.87 (m, 3H), 1.91-2.10 (m, 2H), 2.20-2.46 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.38-8.73 (m, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 344 (M+1).

Ejemplo 49

6-fluoro-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 49A**

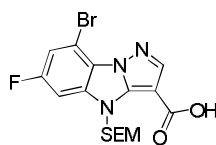
5 8-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución del ejemplo 41B (3.2 g, 9.812 mol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (785 mg, 19.625 mmol) en porciones a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 15 °C durante 0.5 h y enfriar a 0 °C, se le añadió SEMCI (3.3 g, 19.625 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 15 °C durante otras 16 h y luego se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2.16 g, rendimiento: 48.21%). LC/MS (ESI) m/z: 456, 458 (M, M+2).

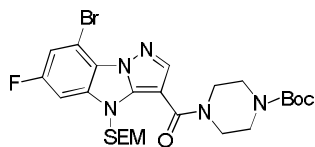
Ejemplo 49B

15 ácido 8-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxílico



Una mezcla del ejemplo 49A (2.16 g, 4.726 mmol) y NaOH (950 mg, 23.632 mmol) en un solvente mezclado de MeOH/H₂O (2:1) (30 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla resultante se ajustó a pH 3-4 con HCl a 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1.73 g, rendimiento: 85.22%) que se pudo usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

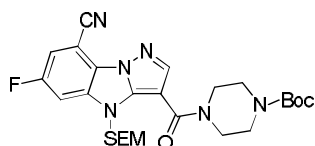
Ejemplo 49C4-(8-bromo-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (415 mg, 2.241 mmol), ejemplo 49B (800 mg, 1.868 mmol), HATU (1.42 g, 3.735 mmol) y Et₃N (567 mg, 5.603 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se desactivó con H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1 g, rendimiento: 90%). LC/MS (ESI) m/z: 596, 598 (M, M+2).

Ejemplo 49D

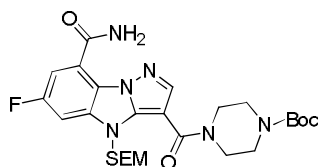
4-(8-ciano-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 49C (400 mg, 0.671 mmol), Zn (87 mg, 1.341 mmol), Zn(CN)₂ (158 mg, 1.341 mmol), DPPF (75 mg, 0.134 mmol) y Pd₂(DBA)₃ (61 mg, 0.0671 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 120 °C en una atmósfera de N₂ durante 10 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 96.15%). LC/MS (ESI) m/z: 543 (M+1).

Ejemplo 49E

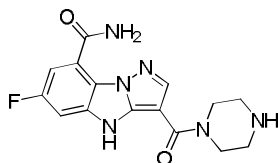
4-(8-carbamoil-6-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla del ejemplo 49D (400 mg, 0.737 mmol) y K₂CO₃ (510 mg, 3.685 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió H₂O₂ (5 ml) a 0-5 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora, y se desactivó con solución acuosa de Na₂SO₃ (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 96.85%). LC/MS (ESI) m/z: 561 (M+1).

Ejemplo 49F

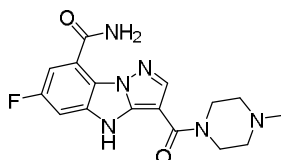
6-fluoro-3-(piperazina-1-carbonil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- Una mezcla del ejemplo 49E (100 mg, 0.178 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. Después de retirar la solución al vacío, al residuo se le añadieron K₂CO₃ (123 mg, 0.892 mmol) y MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2H. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

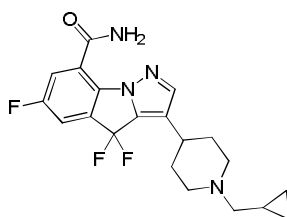
Ejemplo 49G

6-fluoro-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

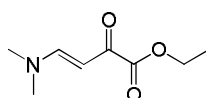


- Una mezcla del ejemplo 49F (59 mg, 0.179 mmol), formaldehído (40 mg, 0.358 mmol) y Na(CN)BH₃ (56 mg, 0.894 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. Después de la evaporación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8.14 mg, rendimiento: 13.23%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 2.68 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.64Hz, 4H), 4.00 (br.s., 4H), 7.46-7.54 (m, 1 H), 7.74-7.84 (m, 1 H), 8.12-8.20 (m, 1 H), 8.24-8.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 345 (M+1).

15

Ejemplo 503-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5-*a*]indol-8-carboxamida**Ejemplo 50A**

- 20 (E)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo

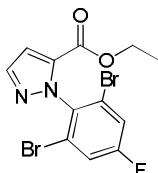


Una solución de 2-oxopropanoato de etilo (5.0 g, 43.1 mmol) en DMF-DMA (5.0 g, 42.0 mmol) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó para proporcionar el compuesto del título (7.0 g, bruto) como un aceite

marrón que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 50B

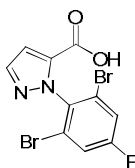
1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 5 Una mezcla del ejemplo 1D (5.0 g, 17.6 mmol), ejemplo 50A (6.0 g, 35.2 mmol) en EtOH (100 ml) y HCl concentrado (2.4 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3.6 g, rendimiento: 46.8%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 50C

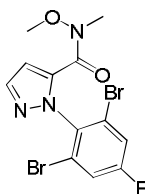
ácido 1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico



- 10 Una mezcla del ejemplo 50B (3.6 g, 9.18 mmol) y NaOH (2.2 g, 55.1 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó a pH 3 con HCl a 2 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (3.2 g, 97.0%) que se pudo usar
- 15 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 50D

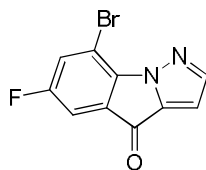
1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



- 20 Una mezcla de ejemplo 50C (3.2 g, 8.82 mmol), *O,N*-dimetilhidroxilamina (1.7 g, 17.6 mmol), HATU (4.0 g, 10.6 mmol) y Et₃N (3.6 g, 35.3 mmol) en DMF seco (2 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3.4 g, rendimiento: 94.4%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 50E

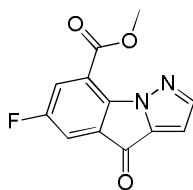
8-bromo-6-fluoro-4H-pirazolo[1,5-*a*]indol-4-ona



5 A una mezcla del ejemplo 50D (3.2 g, 7.90 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2.8 ml, 7.11 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0.5 h, la mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50ml \times 2). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas. El residuo se lavó con MeOH (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, rendimiento: 71.4%) como un sólido amarillo brillante. LC/MS (ESI) m/z: 267, 269 (M, M+2).

Ejemplo 50F

6-fluoro-4-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]indol-8-carboxilato de metilo

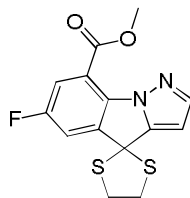


10 Una mezcla del ejemplo 50E (1.3 g, 4.89 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.71 g, 0.98 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.22 g, 0.98 mmol), DPPP (0.81 g, 1.96 mmol), PPh_3 (0.51 g, 1.96 mmol), Xantphos (1.13 g, 1.96 mmol) y Et_3N (3 ml) en MeOH (20 ml) y DMF (60 ml) se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h en una atmósfera de CO (3 atm). Después de enfriarla a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.9 g, rendimiento: 75.0%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 247 (M+1).

15

Ejemplo 50G

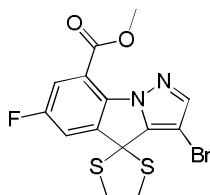
6-fluorospiro[pirazolo[1,5-a]indol-4,2'-[1,3]ditiolano]-8-carboxilato de metilo



20 Una mezcla del ejemplo 50F (0.9 g, 3.66 mmol), 2-etanoditiol (0.69 g, 7.32 mmol) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1.0 g, 7.32 mmol) en DCM seco (30 ml) se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24h en una atmósfera de N_2 . Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% NaOH (30 ml), secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y se evaporaron para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (0.5 g, rendimiento: 42.4%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 323 (M+1).

25 **Ejemplo 50H**

3-bromo-6-fluorospiro[pirazolo[1,5- α]indol-4,2'-[1,3]ditiolano]-8-carboxilato de metilo

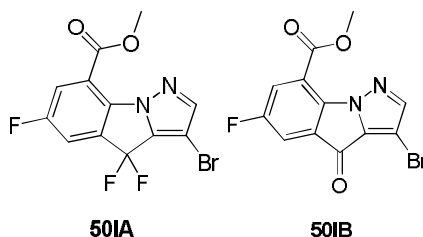


Una mezcla del ejemplo 50G (500 mg, 1.55 mmol) y NBS (276 mg, 1.55 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de enfriarla a 20 °C, se evaporó la mezcla y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (470 mg, rendimiento: 75.7%) como un sólido ligeramente amarillento. LC/MS (ESI) m/z: 401, 403 (M, M+2).

Ejemplo 50I

3-bromo-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxilato de metilo

3-bromo-6-fluoro-4-oxo-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxilato de metilo



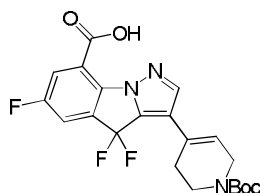
10

A una solución de NIS (2.1 g, 9.38 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HF.Py (3.5 ml) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a -78 °C durante 10 min, se le añadió el ejemplo 50H (470 mg, 1.17 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 16 h y luego se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (30 ml) y se retiró el solvente por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el ejemplo 50IA como un sólido amarillo (250 mg, rendimiento: 61.6%) y proporcionar el ejemplo 50IB (110 mg, rendimiento: 27.2%) como un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 50J

ácido 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxílico



20

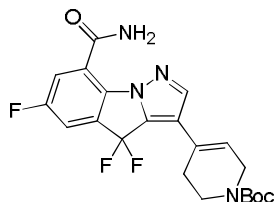
Una mezcla del ejemplo 50IA (200 mg, 0.499 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (185 mg, 0.598 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.050 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 0.997 mmol) en DMF (9 ml) y H₂O (3 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Después enfriar la mezcla a temperatura ambiente y concentrarla al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y ajustó a pH 3 con HCl a 1 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (50ml×3). Las capas

25

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (220 mg, bruto) sin purificación adicional.

Ejemplo 50K

4-(8-carbamóil-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

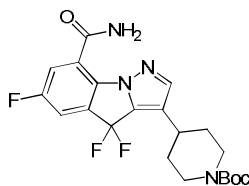


5

Una mezcla del ejemplo 50J (220 mg, 0.51 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (97 mg, 1.01 mmol), Et_3N (0.2 ml, 1.53 mmol) y HATU (252 mg, 0.66 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (70 mg, rendimiento: 32.0%). LC/MS (ESI) m/z: 435 (M+1).

10 Ejemplo 50L

4-(8-carbamóil-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

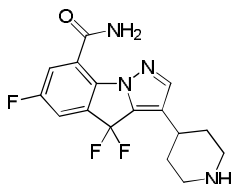


Una mezcla del ejemplo 50K (35 mg, 0.08 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en DCM seco (20 ml) y MeOH (10 ml) se hidrogenó a 50 °C durante 16 h en H_2 (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 85.7%) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 437 (M+1).

15

Ejemplo 50M

4,4,6-trifluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida

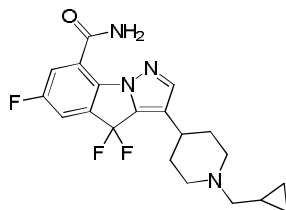


Una mezcla del ejemplo 50L (200 mg, 0.466 mmol) en TFA (2 ml) y DCM (6 ml) se agitó a 20 °C durante 2h. La mezcla resultante se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (30 mg, bruta).

20

Ejemplo 50N

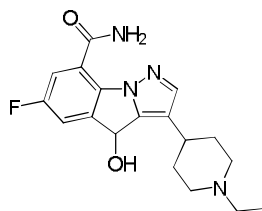
3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 50M (30 mg, 0.069 mmol), ciclopropanocarbaldéhidó (10 mg, 0.138 mmol), $Ti(O\text{-}i\text{-}pr)_4$ (39 mg, 0.138 mmol) y $Na(CN)BH_3$ (13 mg, 0.207 mmol) en MeOH (8 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se desactivó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20ml×3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, rendimiento: 18.5%). 1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.41 (d, $J = 4.89$ Hz, 2H), 0.72 - 0.81 (m, 2H), 1.13 (br. s., 1 H), 1.93 - 2.13 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 13.93$ Hz, 2H), 2.87 - 3.12 (m, 5 H), 3.66 (d, $J = 11.17$ Hz, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 (dd, $J = 9.91, 2.64$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 391 (M+1).

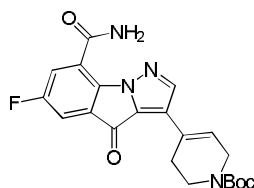
10 Ejemplo 51

3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-hidroxi-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida



Ejemplo 51A

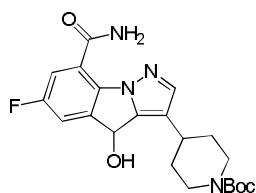
15 4-(8-carbamoíl-6-fluoro-4-oxo-4H-pirazolo[1,5- α]indol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 50K. LC/MS (ESI) m/z: 413 (M+1).

Ejemplo 51B

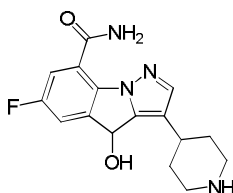
4-(8-carbamoíl-6-fluoro-4-hidroxi-4H-pirazolo[1,5- α]indol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 51A (50 mg, 0.121 mmol) y Pd/C al 10% (10 mg) en MeOH seco (10 ml) se hidrogenó a 50 °C durante 16 h en H₂ (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 80.0%), que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 417 (M+1).

Ejemplo 51C

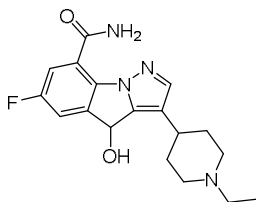
6-fluoro-4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4H-pirazolo[1,5-a]indol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 50M.

10 Ejemplo 51D

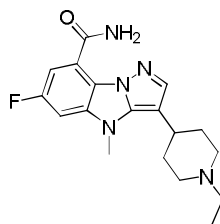
3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-hidroxi-4H-pirazolo[1,5-a]indol-8-carboxamida



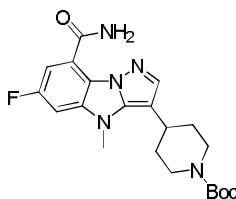
Una mezcla del ejemplo 51C (25 mg, 0.079 mmol), acetaldehído al 40% (0.1 ml) y Na(CN)BH₃ (20 mg, 0.316 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20ml×3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (9.40 mg, rendimiento: 34.8%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 3H), 1.77 - 1.96 (m, 2H), 2.01 - 2.16 (m, 2H), 2.61 (br. s., 2H), 2.81 (br. s., 3H), 3.27 (br. s., 2H), 5.72 (s, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 7.22, 2.45 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 10.42Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 8.32 (br. s., 1 H), 10.09 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 345 (M+1).

20 Ejemplo 52

3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 52A**

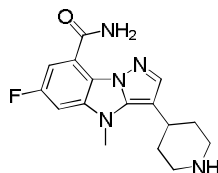
4-(8-carbamoyl-6-fluoro-4-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla del ejemplo 11 (30 mg, 0.075 mmol), K₂CO₃ (31 mg, 0.224 mmol) y CH₃I (32 mg, 0.224 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 10 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 52B

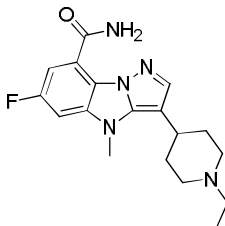
- 10 6-fluoro-4-metil-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 52A (31 mg, 0.074 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (0.2 ml) se agitó a 10 °C durante 2H. La mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 52C

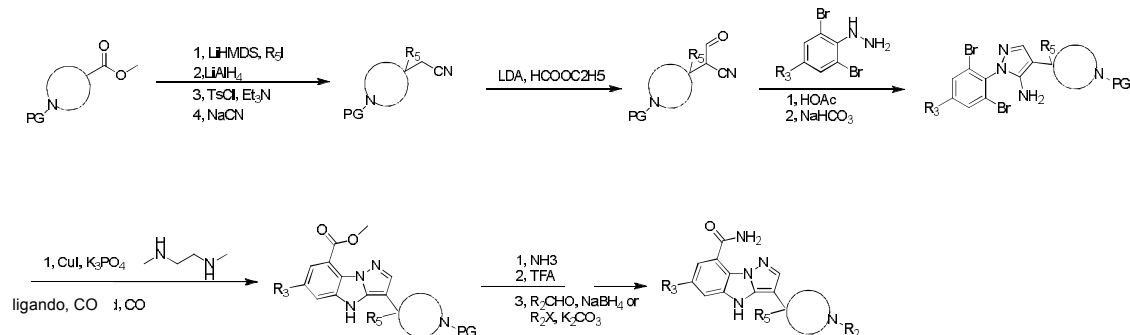
3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 51D. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.23-1.26 (t, 3H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.11-2.14 (d, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.78-2.80 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 2H), 3.32 (2H),

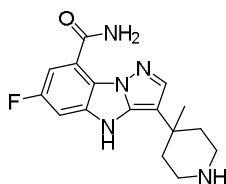
3.87 (s,2H), 7.48-8.50 (m, 1 H), 7.64-7.67 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 344 (M+1).

Esquema C



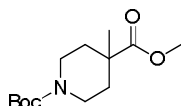
Ejemplo 53

5 6-fluoro-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 53A

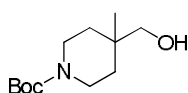
4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 4-metilo



10 A una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-metilo (36.5 g, 0.15 mol) en THF anhidro (400 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 300 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se le añadió una solución de MeI (42.6 g, 0.3 mol) en THF (100 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2H y se calentó a 15 °C y agitó durante 20 h más. Después de completarse la reacción, la mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500ml×3).
 15 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (30 g, rendimiento: 78%). LC/MS (ESI) m/z: 258 (M+1).

Ejemplo 53B

4-(hidroximetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



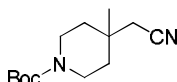
20

A una solución de LiAlH₄ (3.7 g, 97.5 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadió gota a gota una solución del ejemplo

- 53A (10 g, 39 mmol) en THF anhidro (80 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después terminarse la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 h, y luego se desactivó con agua (4 ml), 15% solución acuosa de NaOH (4 ml) y agua (12 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos más. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (9 g, bruto) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 53C

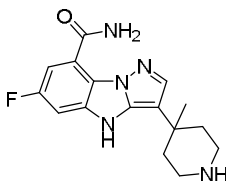
4-(cianometil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en los ejemplos 1A-1B.

Ejemplo 53D

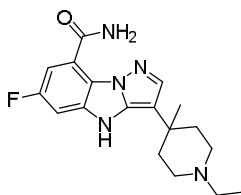
6-fluoro-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 15 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1E a 1J. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.51 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 2.4 Hz / *J* = 10.2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 2.4 Hz / *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.12-3.32 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 316 (M+1).

Ejemplo 54

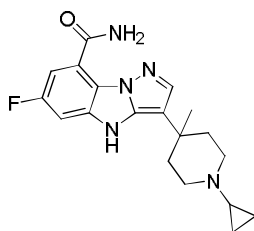
3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 20 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 52C (10 mg, rendimiento: 38%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 10.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 2.8 Hz / *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 4H), 2.18-2.20 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 344 (M+1).

Ejemplo 55

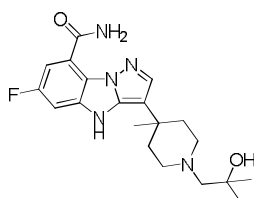
- 25 3-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 4. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) 0.77 (d, *J* = 5.40 Hz, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 3H), 1.90 - 2.01 (m, 2H), 2.28 - 2.44 (m, 3H), 3.03 (br. s., 2H), 3.27 (br. s., 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 10.92, 2.38 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+1).

5 Ejemplo 56

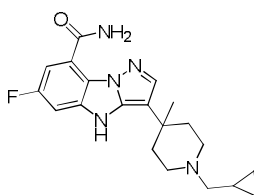
6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 6. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (s, 6 H), 1.28 (s, 3H), 1.86 (t, *J* = 10.23Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 15.43Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.76 (br. s., 2H), 3.04 (d, *J* = 4.02Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.34, 2.57 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 10.92, 2.64Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 388 (M+1).

Ejemplo 57

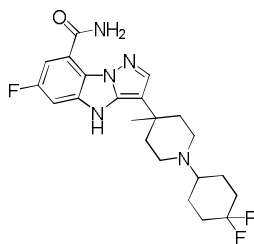
3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.37 (d, *J* = 3.89 Hz, 2H), 0.73 (d, *J* = 7.53Hz, 2H), 1.02 - 1.14 (m, 1 H), 1.44 (br. s., 3H), 2.08 (d, *J* = 11.29 Hz, 2H), 2.37 - 2.66 (m, 2H), 2.94 (br. s., 3H), 3.34 - 3.63 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 370 (M+1).

Ejemplo 58

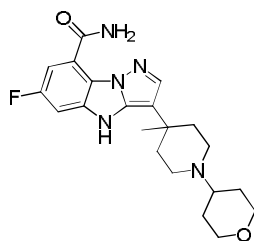
3-(1-(4,4-difluorociclohexil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₄) δ ppm 1.22 (s, 3H), 1.33 - 1.49 (m, 1 H), 1.70 (br. s., 6 H), 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 2.31 - 2.38 (m, 1 H), 2.59 - 2.64 (m, 1 H), 7.40 - 7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 434 (M+1).

5 Ejemplo 59

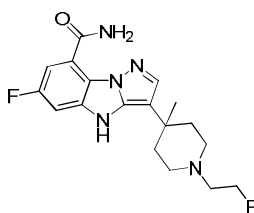
6-fluoro-3-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) 1.05 (t, *J* = 7.22Hz, 1 H), 1.36 (s, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.82 (d, *J* = 11.92Hz, 3H), 2.21 - 2.27 (m, 1 H), 2.44 - 2.56 (m, 1 H), 2.79 (br. s., 2H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.90 - 4.05 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 400 (M+1).

Ejemplo 60

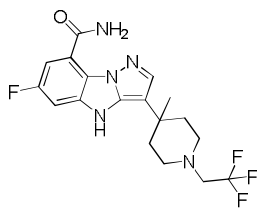
6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) ppm 1.45 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.24-2.47 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.24-3.25 (m, 1 H), 3.26-3.27 (m, 1 H), 3.33-3.34 (m, 1 H), 4.70-4.72 (m, 1 H), 4.82-4.93 (m, 1 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.68-7.79 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.45 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 362 (M+1).

Ejemplo 61

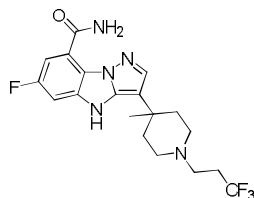
6-fluoro-3-(4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) ppm 1.37 (s, 3H), 1.79 - 1.91 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.58 - 2.69 (m, 2H), 2.79 - 2.89 (m, 2H), 2.98 - 3.10 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 398 (M+1).

5 Ejemplo 62

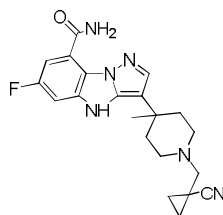
6-fluoro-3-(4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) 1.42 (s, 3H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 14.93\text{Hz}$, 2H), 2.54 - 2.71 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 9.79\text{ Hz}$, 2H), 2.93 - 3.07 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 11.17\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.16, 2.51\text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (dd, $J = 10.92, 2.51\text{ Hz}$, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 412 (M+1).

Ejemplo 63

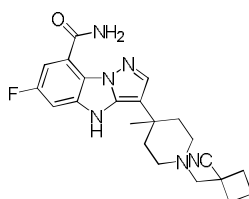
3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.05 (d, $J = 2.26\text{ Hz}$, 2H), 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.89 - 2.05 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 15.69\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (s, 4H), 3.02 (br. s., 2H), 7.38 (dd, $J = 8.09, 2.57\text{ Hz}$, 1 H), 7.68 - 7.83 (m, 2H), 8.28 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 395 (M+1).

Ejemplo 64

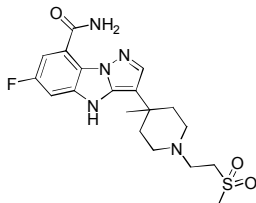
3-(1-((1-cianociclobutil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) 1.38 (s, 3H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.18 - 2.31 (m, 5 H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 9.22Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 5.65 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.03, 2.26 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 2.26 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 409 (M+1).

5 Ejemplo 65

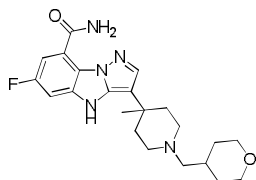
6-fluoro-3-(4-metil-1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 1.40 (s, 3H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 2.63 - 2.80 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 3.38 - 3.47 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 8.20 - 8.37 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 422 (M+1).

Ejemplo 66

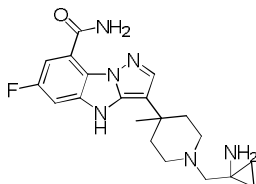
6-fluoro-3-(4-metil-1-((tetrahydro-2H-pirán-4-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) 1.25 - 1.33 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 13.30 Hz, 2H), 1.80 - 1.89 (m, 3H), 2.22 (br. s., 2H), 2.23 (br. s., 2H), 2.38 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 2H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 11.67, 2.89 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 2.51 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 414 (M+1).

Ejemplo 67

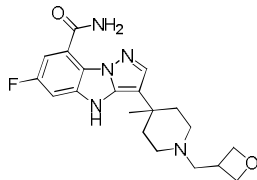
3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 0.72 - 0.82 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 2H), 2.26 - 2.37 (m, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.94 - 3.06 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 8.22 - 8.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 385 (M+1).

Ejemplo 68

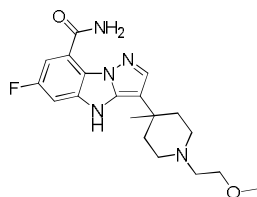
6-fluoro-3-(4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1.36 (s, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 2.17 - 2.25 (m, 2H), 2.36 (br. s., 2H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.03Hz, 2H), 4.38 - 4.47 (m, 2H), 4.60 - 4.63 (m, 1 H), 4.80 - 4.82 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z*: 386 (M+1).

Ejemplo 69

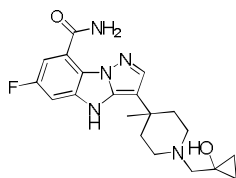
6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 1.45 (s, 3H), 2.07 (ddd, *J* = 14.68, 10.85, 3.58 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 14.81 Hz, 2H), 3.12 (br. s., 2H), 3.23 (t, *J* = 4.83Hz, 2H), 3.41 (s, 5 H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 374 (M+1).

Ejemplo 70

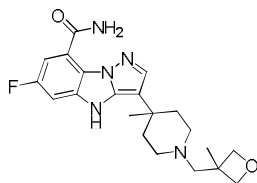
6-fluoro-3-(1-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0.64 - 0.74 (m, 2H), 0.84 - 0.93 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 15.18 Hz, 2H), 3.16 (br. s., 4H), 3.47 - 3.68 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.79 - 7.84 (m, 1 H), 8.48 - 8.65 (m, 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 386 (M+1).

Ejemplo 71

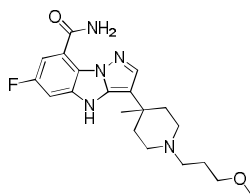
6-fluoro-3-(4-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.81 - 1.93 (m, 2H), 2.18 - 2.29 (m, 2H), 2.33 - 2.54 (m, 2H), 2.54 - 2.84 (m, 4H), 4.31 - 4.35 (m, 2H), 4.49 - 4.54 (m, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 400 (M+1).

5 Ejemplo 72

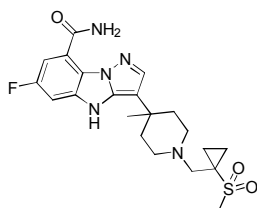
6-fluoro-3-(1-(3-metoxipropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 1.45 (s, 3H), 1.94 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 2.12 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 13.05 Hz, 2H), 2.89 - 3.20 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39 (br. s., 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 10.92, 2.51 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 434 (M+1).

Ejemplo 73

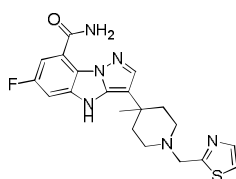
6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-(metilsulfonil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 0.95 - 1.01 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.83 - 1.96 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 13.30 Hz, 2H), 2.55 (br. s., 2H), 2.86 (s, 2H), 2.92 (br. s., 2H), 3.24 (s, 3H), 7.36 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 448 (M+1).

Ejemplo 74

6-fluoro-3-(4-metil-1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



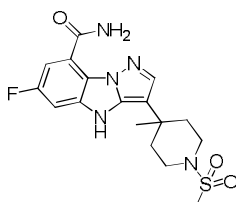
20

Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.36 - 1.42

(m, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 2H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 8.25 - 8.35 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 413 (M+1).

Ejemplo 75

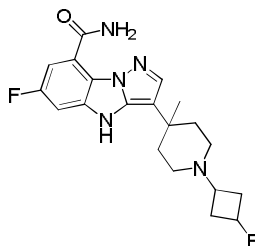
- 5 6-fluoro-3-(4-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.38-1.46 (m, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 13.68, 9.66, 3.76 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 15.06 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 8.46-8.53 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 394 (M+1).

10 Ejemplo 76

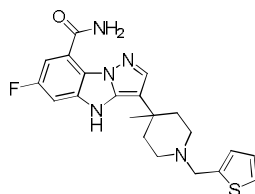
- 6-fluoro-3-(1-(3-fluorociclobutil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.45 (s, 3H), 1.96 - 2.18 (m, 2H), 2.38 - 2.74 (m, 6 H), 2.94 (br. s., 4H), 3.74 - 3.93 (m, 1 H), 5.12 - 5.32 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 8.16, 2.38 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 10.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 388 (M+1).

Ejemplo 77

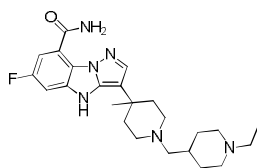
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tiofén-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 1.34 (s, 3H), 1.82 (ddd, *J* = 13.36, 9.41, 3.45 Hz, 2H), 2.13-2.27 (m, 1 H), 2.32-2.53 (m, 1 H), 2.69 (br. s., 2H), 3.72 (s, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 412 (M+1).

Ejemplo 78

- 3-(1-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

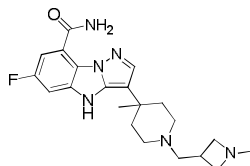


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.32-1.35 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.47-1.51 (d, 2H), 1.99-2.08 (m, 5 H), 2.35-2.38 (d, 2H), 2.64-2.65 (d, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.11-3.15 (m, 4H), 3.51-3.54 (d, 2H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.446 (s, 2H).

5 LC/MS (ESI) m/z: 441 (M+1).

Ejemplo 79

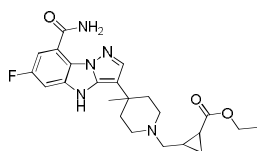
6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metilazetidín-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.32 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.29-2.33 (d, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.86-2.91, 2.64-2.65 (m, 7 H), 3.18 (m, 1 H), 3.84-3.88 (t, 2H), 4.15-4.20 (t, 2H), 7.36- 7.39 (m, 1 H), 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.41 (s, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 399 (M+1).

Ejemplo 80

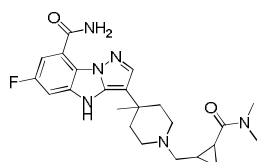
2-((4-(8-carbamoíl-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 0.86-1.34 (m, 6 H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.57-2.01 (m, 4H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.44-2.70 (m, 2H), 2.99-3.27 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.53-3.75 (m, 2H), 4.06-4.26 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 1 H), 7.74-7.85 (m, 1 H), 8.05 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 442 (M+1).

20 Ejemplo 81

3-(1-((2-(dimetilcarbamoíl)ciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carbox amida de etilo

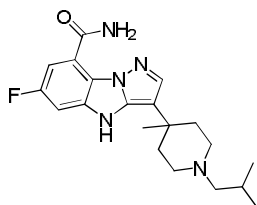


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 0.97-1.29 (m,

2H), 1.47 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.92-3.01 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 2H), 7.56-7.70 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 441 (M+1).

Ejemplo 82

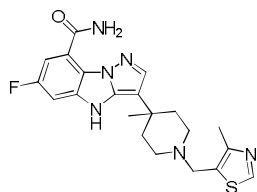
5 6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ : 1.00-1.02 (d, 6H), 1.43 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.10-2.11 (d, 2H), 2.81-2.83 (d, 2H), 3.03 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 7.35-7.38 (dd, 1H), 7.67-7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 372 (M+1).

10 Ejemplo 83

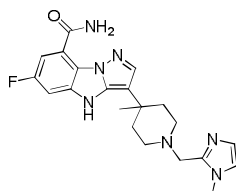
6-fluoro-3-(4-metil-1-((4-metiltiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.41 (s, 3H), 1.89 - 2.01 (m, 2H), 2.30 - 2.39 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 2.97 - 3.15 (m, 2H), 4.01 - 4.20 (m, 2H), 7.30 - 7.47 (m, 1 H), 7.65 - 7.86 (m, 2H), 8.90 - 9.04 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 427 (M+1).

Ejemplo 84

6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

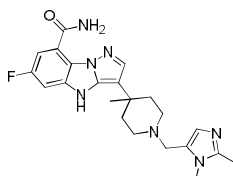


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.32 - 1.44 (m, 3H), 1.78 - 1.96 (m, 2H), 2.18 - 2.33 (m, 2H), 2.46 - 2.62 (m, 2H), 2.71 - 2.88 (m, 2H), 3.73 - 3.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.73 (s, 2H), 8.28 - 8.44 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 410 (M+1).

Ejemplo 85

3-(1-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxami

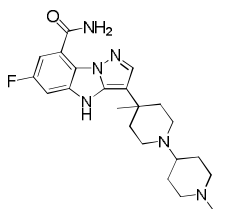
da



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.38 (s, 3H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 13.80 Hz, 2H), 2.54 (s, 5 H), 2.86 (d, *J* = 10.92Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.17 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 8.16, 2.51 Hz, 1 H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 8.38 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 424 (M+1).

Ejemplo 86

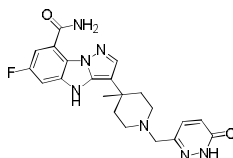
3-(1'-etil-4-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) 1.09 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.50 - 1.70 (m, 2H), 1.72 - 1.85 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 11.54Hz, 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.75 (d, *J* = 7.40 Hz, 7 H), 2.86 (br. s., 2H), 3.23 (d, *J* = 10.42Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.41 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 10.85, 2.20 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.28 (s, 2H). LC/MS (ESI) *m/z*: 427 (M+1).

Ejemplo 87

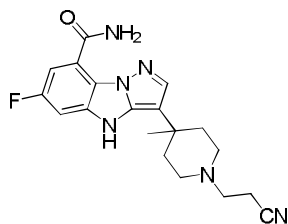
6-fluoro-3-(4-metil-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.35 (s, 1 H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.57-7.60 (d, 1 H), 7.36-7.38 (t, 1 H), 6.98-7.00 (d, 1 H), 3.63 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.26-2.30 (d, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 424 (M+1).

Ejemplo 88

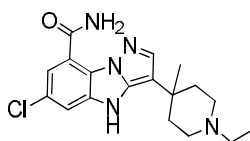
3-(1-(2-cianoetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 53D (52 mg, 0.125 mmol), acrilonitrilo (66 mg, 1.25 mmol) y carbonato de potasio (172 mg, 1.25 mmol) en DMF (18 ml) se agitó a 28 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se desactivó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (31 mg, rendimiento: 66.0%). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.39 (s, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.84 - 2.98 (m, 4H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.21 - 8.32 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 369 (M+1).

Ejemplo 89

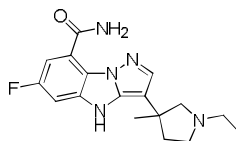
6-cloro-3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como se describe en el ejemplo 53, al sustituir por (2,6-dibromo-4-clorofenil)hidrazina la (2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazina. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.32-1.39 (t, 3H), 1.46 (m, 1 H), 2.52-2.55 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.47-2.48 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.97-7.97 (d, 1 H), 8.54 (bs, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 360 (M+1).

Ejemplo 90

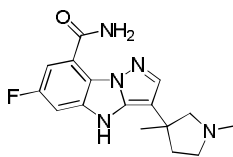
3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como se describe en el ejemplo 53, al sustituir por 3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo el 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.38 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 2.59-2.76 (m, 1 H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 1 H), 3.54-3.71 (m, 2H), 3.71-3.88 (m, 1 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.57-7.70 (m, 1 H), 7.76-7.90 (m, 1 H), 8.28-8.80 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 330 (M+1).

Ejemplo 91

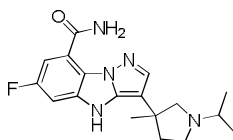
3-(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 90. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8.52 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67 (dd, $J = 2.5, 10.9$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 2.96 (s, 3H), 2.73-2.60 (m, 1 H), 2.34 (td, $J = 7.8, 13.4$ Hz, 1 H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 316 (M+1).

Ejemplo 92

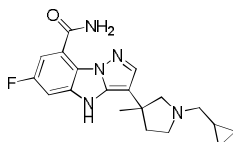
6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 90. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) ppm 1.38 - 1.52 (m, 6 H), 1.71 (d, $J = 2.26$ Hz, 3H), 2.32-2.46 (m, 1 H), 2.63-2.82 (m, 1 H), 3.38-3.70 (m, 3H), 3.76-4.11 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 1 H), 7.76-7.86 (m, 1 H), 8.15-8.29 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 344 (M+1).

Ejemplo 93

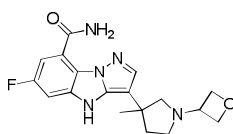
3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) ppm 0.41 - 0.52 (m, 2H), 0.70-0.82 (m, 2H), 1.10 - 1.26 (m, 1 H), 1.66 (s, 3H), 2.27-2.39 (m, 1 H), 2.63-2.75 (m, 1 H), 3.17 (d, $J = 7.15$ Hz, 2H), 3.44-3.58 (m, 1 H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.79-3.94 (m, 1 H), 7.27-7.40 (m, 1 H), 7.55-7.67 (m, 1 H), 7.77-7.89 (m, 1 H), 8.43-8.69 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 356 (M+1).

Ejemplo 94

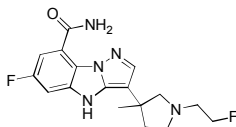
20 6-fluoro-3-(3-metil-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



25 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.58 (s, 3H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 2.26 - 2.35 (m, 1 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 4.74 - 4.81 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 358 (M+1).

Ejemplo 95

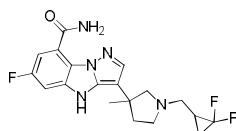
6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.635 (s, 1H), 2.243-2.263 (m, 1H), 2.522-2.554 (m, 1H), 3.288-3.321 (d, 1H), 3.325 (s, 2H), 3.329-3.337 (m, 1H), 3.391-3.414 (m, 1H), 3.632-3.659 (d, 1H), 4.730-4.860 (dt, 2H), 7.291-7.317 (dd, 1H), 7.586-7.619 (dd, 1H), 7.788 (s, 1H), 8.445 (bs, 1H), LC/MS (ESI) m/z: 348 (M+1).

Ejemplo 96

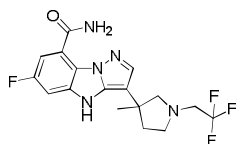
3-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.64 (s, 3H) 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 1 H) 2.52 - 2.63 (m, 1 H) 3.13 - 3.24 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 2H) 3.37 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 1 H) 8.35 - 8.54 (m, 1 H) LC/MS (ESI) m/z: 392 (M+1).

Ejemplo 97

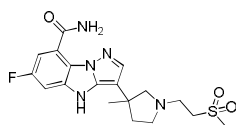
6-fluoro-3-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.74 (s, 3H), 2.39 - 2.54 (m, 1 H), 2.74 - 2.88 (m, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 2H), 3.97 - 4.14 (m, 1 H), 4.36 - 4.50 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 384 (M+1).

Ejemplo 98

6-fluoro-3-(3-metil-1-(2-(metilsulfonyl)etil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

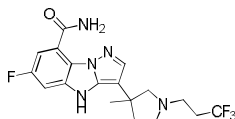


25 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.60 (s, 3H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.18 - 2.28 (m, 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 3.11 (s,

3H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 408 (M+1).

Ejemplo 99

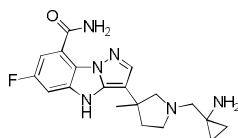
6-fluoro-3-(3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.62 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H), 2.58 - 2.72 (m, 1 H), 3.08 - 3.14 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.34 - 3.39 (m, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 1 H), 8.24 - 8.34 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 398 (M+1).

10 Ejemplo 100

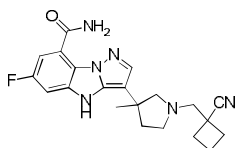
3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 0.85 (s, 1 H), 1.00 (s, 1 H), 1.62 (s, 3H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 2.34 - 2.44 (m, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 2.94 - 3.01 (m, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 1 H), 3.20 (d, *J* = 9.41 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 7.83 - 7.85 (m, 1 H), 8.02 - 8.05 (m, 1 H), 8.34 - 8.47 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 371 (M+1).

Ejemplo 101

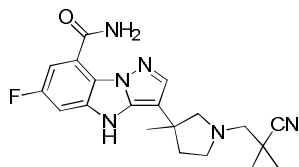
3-(1-((1-cianociclobutil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 1.60 (s, 3H), 2.00 - 2.11 (m, 2H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.25 - 2.40 (m, 3H), 2.45 - 2.58 (m, 2H), 2.65 - 2.70 (m, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.99 - 3.06 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.33 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 395 (M+1).

Ejemplo 102

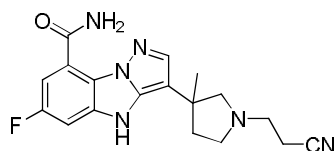
25 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.92 (d, J = 2.26 Hz, 2H), 1.16 - 1.24 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 2.05 (s, 1 H), 2.55 (d, J = 7.53Hz, 4H), 2.91 (s, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 381 (M+1).

5 Ejemplo 103

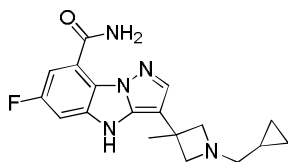
3-(1-(2-cianoetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 88. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) ppm 1.61 (s, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H), 2.80 (d, J = 6.40 Hz, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.14 - 8.26 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 355 (M+1).

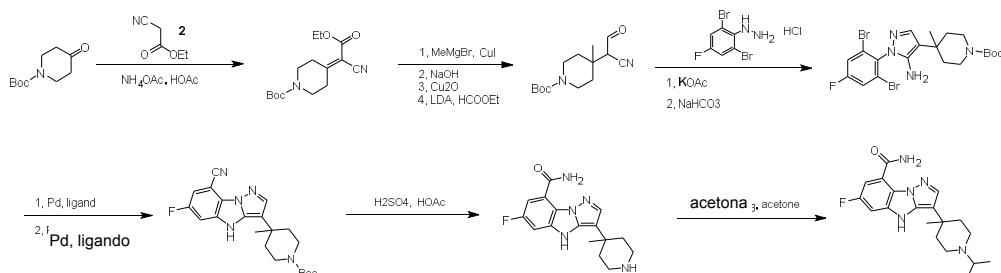
Ejemplo 104

3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



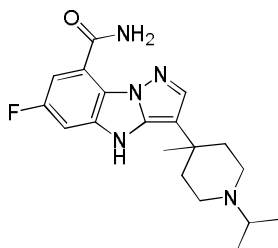
15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 93. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 8.51 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.70-7.73 (dd, 1 H), 7.39-7.41 (dd, 1 H), 4.39-4.32 (d, 2H), 4.23-4.26 (d, 2H), 3.15-3.17 (d, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.06-1.08(m, 1 H), 0.69-0.74 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 342 (M+1).

Esquema D

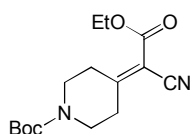


20 Ejemplo 105

6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 105A**

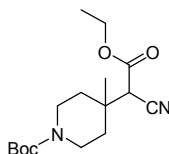
4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 g, 0.5 mol), 2-cianoacetato de etilo (56.5 g, 0.5 mol), NH₄OAc (19.2 g, 0.25 mol) y HOAc (15 g, 0.25 mol) en tolueno (1 l) se agitó a 120 °C durante 5-6 h para retirar el agua con una trampa Dean-Stark. Después de retirar el solvente al vacío, el residuo se dividió entre EtOAc (500 ml) y agua (500 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por pulpado con PE/EtOAc = 10/1 (300 ml). El sólido blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (90 g, 61% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H), 1.50 (s, 9 H), 2.79 (t, *J* = 5.90 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.83Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.71 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.83Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.15 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 295 (M+1).
- 10

Ejemplo 105B

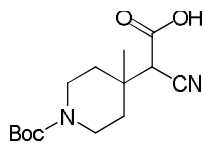
- 15 4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- A una mezcla de CuI (86.3 g, 0.454 mol) en THF seco (1.7 l) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio a 3 M (378 ml, 1.13 mol) a -60-70 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a -10 °C – 0 °C durante 1 h y de enfriar a -60-70 °C, se le añadió una solución del ejemplo 105A (133.5 g, 0.454 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h y luego se enfrió a 0 °C y se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1.2 l). Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (600mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título bruto (142 g) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

Ejemplo 105C

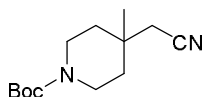
ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cianoacético



5 A una solución del ejemplo 105B (142 g, bruta, 0.458 mol) en una mezcla de THF/MeOH = 10:1 (1.2 l) se le añadió gota a gota una solución de NaOH (73.3 g, 1.82 mol) en agua (320 ml) a 0 °C. Después que se terminase la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2H, y entonces se diluyó al agregar agua (320 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200ml×2). La capa acuosa combinada se ajustó a pH 3-4 con HCl a 1 N y extrajo con DCM/MeOH = 10:1 (300 ml × 6). La capa orgánica combinada de DCM/MeOH se lavó con salmuera (800 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título bruto (111.5 g) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Ejemplo 105D

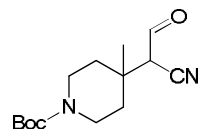
4-(cianometil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una mezcla del ejemplo 105C (111.5 g, bruta, 0.395 mol) y Cu₂O (11.4 g, 79.08 mmol) en acetonitrilo (900 ml) se agitó a 80 °C durante 2H. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (1 l) y se filtró a través de una almohadilla de Celite para retirar los insolubles. El residuo del filtrado se lavó con EtOAc (250ml×2). Al filtrado se le añadió THF (150 ml) para disolver los precipitados. La capa orgánica se lavó con agua, agua/salmuera = 1:1 (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por pulpado con PE/EtOAc = 10/1 (300 ml). El sólido blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (98 g). LC/MS (ESI) m/z: 239 (M+1).

20 Ejemplo 105E

4-(1-ciano-2-oxoetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

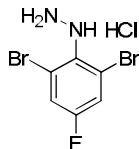


25 A una mezcla del ejemplo 105D (50 g, 0.21 mol) en THF (400 ml) se le añadió gota a gota LDA a 2 M (160 ml, 0.32 mol) a -60-70 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a -60-70 °C durante 1 hora, se le añadió gota a gota formiato de etilo (32 g, 0.43 mol) hasta la terminación, seguido por calentamiento lento hasta 15 °C y agitación durante otras 4H. Después de que se terminara, la reacción se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), HCl a 1 N (300ml×3), salmuera (200 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el residuo que se purificó por pulpado con PE/EtOAc = 10/1 (200 ml). El sólido blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (45 g, 80% de rendimiento). LC/MS (ESI) m/z: 267 (M+1).

30

Ejemplo 105F

hidrocloruro de (2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazina

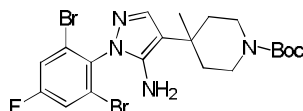


5 A una mezcla de 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (50 g, 0.186 mol) en HCl concentrado (190 ml) se le añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (14.1 g, 0.205 mol) en agua (70 ml) a -5-0 °C. Después de agitarla a -5-0 °C durante 40 min, la mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota en una solución de SnCl₂·2H₂O (62.95 g, 0.279 mol) en HCl concentrado (240 ml) a -5-0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta 20 °C y se agitó durante 12h. El sólido se recogió por filtración, lavó con i-PrOH (200 ml) y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (47 g, 78% de rendimiento) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H

10 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 - 2.68 (m, 1 H), 6.94 - 7.28 (m, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.03Hz, 2H), 10.13 (br. s., 3H).

Ejemplo 105G

4-(5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

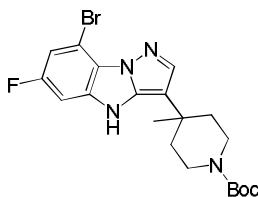


15 Una mezcla del ejemplo 105E (50 g, 187.73 mmol), KOAc (27.64 g, 281.73 mmol) y del ejemplo 105F (72.17 g, 225.28 mmol) en etanol (500 ml) se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de completarse la reacción, a la mezcla se le añadió NaHCO₃ (31.57 g, 375.78 mmol) mientras se agitaba a 80 °C durante otras 15 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla resultante y el residuo se disolvió con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml),

20 se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por pulpado con PE/EtOAc = 10/1 (200 ml). El sólido blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (75 g, 75% de rendimiento) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 105H

4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

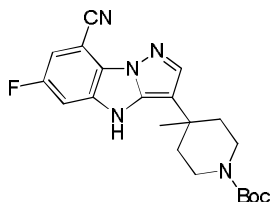


25 Una mezcla del ejemplo 105G (35 g, 65.78 mmol), Pd₂(dba)₃ (6.02 g, 6.57 mmol), Xantphos (7.61 g, 13.16 mmol) y Cs₂CO₃ (42.77 g, 131.58 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 130 °C durante 9 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200ml×2), salmuera (200ml×2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se

evaporó para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite pardo que se pudo usar en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 451, 453 (M, M+2).

Ejemplo 105I

4-(8-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



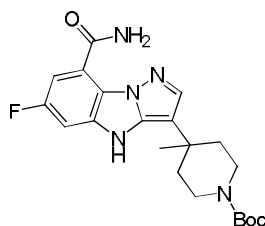
5

Una mezcla del ejemplo 105H (29.7g, bruta, 65.8 mmol), Zn(CN)₂ (15.4 g, 131.71 mmol), Pd₂(dba)₃ (6.02 g, 6.58 mmol), DPPF (7.30 g, 13.17 mmol) y Zn (8.65 g, 131.71 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a 120 °C durante 5 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título bruto (35 g, bruto) como una espuma amarilla. LC/MS (ESI) m/z: 398 (M+1).

10

Ejemplo 105J

4-(8-carbamoíl-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



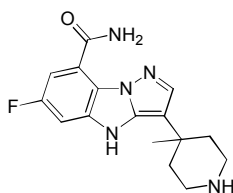
15

A una solución del ejemplo 105I (35 g, bruta, 88.17 mmol) y NaOH a 1 N (140 ml, 140 mmol) en DMSO (100 ml) se le añadió gota a gota H₂O₂ al 30% (40 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a 40-50 °C y se agitó durante 2H, y después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc/THF = 3/1 (200ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150ml×2), salmuera (150ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (12.2 g, rendimiento: 45%) como sólidos amarillos. LC/MS (ESI) m/z: 416 (M+1).

20

Ejemplo 105K

6-fluoro-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

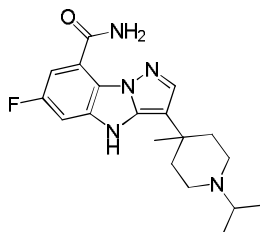


Una solución del ejemplo 105J (5 g, 12 mmol) en una mezcla de DCM/TFA (50 ml/10 ml) se agitó a 20 °C durante 2H. La mezcla resultante se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se pudo usar

en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 105L

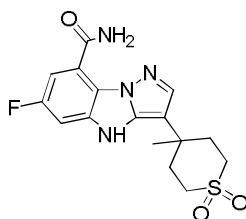
6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 5 Una solución del ejemplo 105K (3.8 g, bruta, 12 mmol), Na(CN)BH₃ (2.8, 60 mmol) en una mezcla de acetona (2.0 g, 34 mmol) y metanol (50 ml) se agitó a 25 °C durante 3H. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc/THF = 5/1 (200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50ml×2), salmuera (50 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4 g, rendimiento: 90%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 - 1.61 (m, 9 H), 1.89 - 2.29 (m, 2H), 2.47 (br. s., 1 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.77 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 3.09 - 3.66 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 8.28, 2.51 Hz, 1 H), 7.63 (dt, J = 10.92, 2.26 Hz, 1 H), 7.79 - 7.99 (m, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 10.23 - 10.75 (m, 2H), 12.49-12.93 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 358 (M+1).
- 10

Ejemplo 106

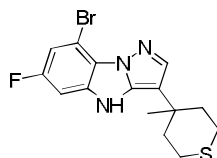
6-fluoro-3-(4-metil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15

Ejemplo 106A

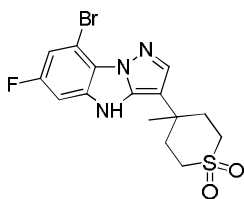
8-bromo-6-fluoro-3-(4-metiltetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol



- Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 105A a 105H, al sustituir por
20 dihidro-2H-tiopirán-4(3H)-ona el 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. LC/MS (ESI) m/z: 368, 370 (M, M+2).

Ejemplo 106B

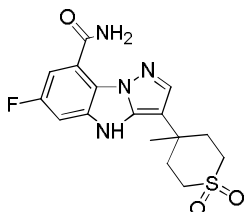
1,1-dióxido de 4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metiltetrahidro-2H-tiopirano



Una mezcla del ejemplo 106A (0.1g, 0.271 mmol) y mCPBA (0.94 g, 0.542 mmol) en DCM (15 ml) y THF (3 ml) se agitó a 25 °C durante 3H. La mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 106C

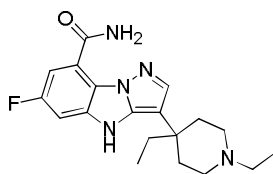
6-fluoro-3-(4-metil-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 105I y 105J. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7.8798 (s, 1 H), 7.56-7.59 (d, 1 H), 7.46-7.48 (d, 1 H), 3.11 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 365 (M+1).

Ejemplo 107

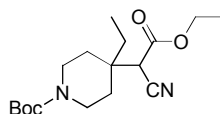
3-(1,4-dietilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15

Ejemplo 107A

4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 1,4-etilpiperidin-4-ilo



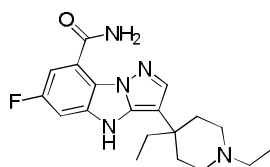
A una mezcla del ejemplo 105A (1.0 g, 3.4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (2.83 ml, 8.49 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, la mezcla se calentó a 32 °C y se agitó durante 15 h y luego se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se

20

secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.8 g, rendimiento: 73%) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) m/z: 325 (M+1).

Ejemplo 107B

3-(1,4-dietilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

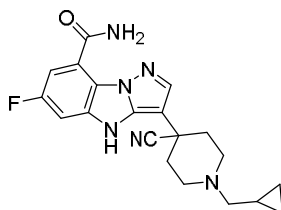


5

Este ejemplo se preparó tal y como se describe en el ejemplo 105. ^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.80 (t, $J = 7.47$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.34$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 7.40$ Hz, 1 H), 1.89 - 2.14 (m, 1 H), 2.41 - 2.61 (m, 1 H), 3.06 (d, $J = 7.28$ Hz, 3H), 3.37 - 3.58 (m, 1 H), 7.35 (dd, $J = 8.16, 2.51$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J = 10.92, 2.64$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 358 (M+1).

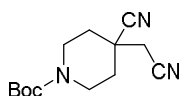
10 Ejemplo 108

3-(4-ciano-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Ejemplo 108A

4-ciano-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



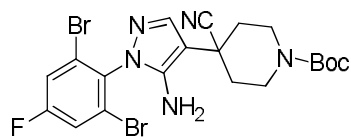
15

Una solución del ejemplo 105A (2.0 g, 6.8 mmol) y KCN (1.71 g, 26.3 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml)/agua (4 ml) se agitó a 70-80 °C durante 15 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se disolvió al agregar agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, rendimiento: 79%) como un sólido de color blanco. LC/MS (ESI) m/z: 250 (M+1).

20

Ejemplo 108B

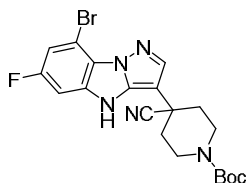
4-(5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 105E a 105G.

Ejemplo 108C

4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



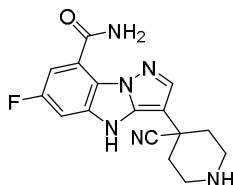
5

Una mezcla del ejemplo 108B (660 mg, 1.22 mmol), CuI (70 mg, 0.37 mmol), *N*¹,*N*²-dimetiletano-1,2-diamina (65 mg, 0.74 mmol) y K₃PO₄ (780 mg, 3.68 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 70 °C durante 10 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se evaporó el filtrado, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (470 mg, rendimiento: 78%) como sólidos blancos. LC/MS (ESI) m/z: 462, 464 (M, M+2).

10

Ejemplo 108D

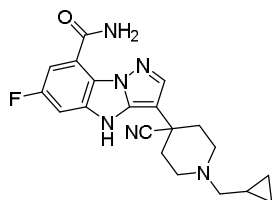
3-(4-cianopiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 1G a 1J. LC/MS (ESI) m/z: 327 (M+1).

15 Ejemplo 108E

3-(4-ciano-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

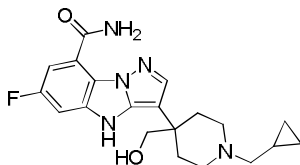


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 5. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.34 (d, *J* = 5.90 Hz, 2H), 0.67 - 0.75 (m, 2H), 0.99 - 1.13 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 2H), 2.58 (br. s., 2H), 2.75 (d, *J* = 6.90 Hz, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 2H), 3.39 - 3.61 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.34 - 8.47 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 381 (M+1).

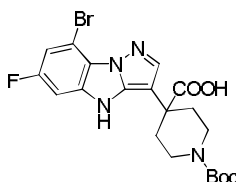
20

Ejemplo 109

3-(1-(ciclopropilmetil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 109A**

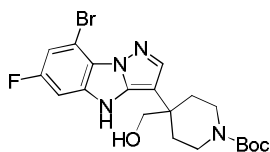
5 ácido ácido 4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico



Una mezcla del ejemplo 108C (800 mg, 1.73 mmol) y solución acuosa de NaOH al 40% (5 ml) en etanol (25 ml) se agitó a 80-90 °C durante 15 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH 3-4 con HCl a 1 N y se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml×2), salmuera (50ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (850 mg, pureza: 79%, rendimiento: 98%) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 481, 483 (M, M+2).

Ejemplo 109B

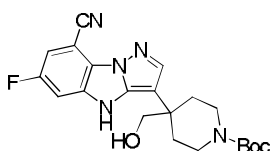
4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una mezcla del ejemplo 109A (800 mg, 1.56 mmol) en THF (15 ml) se le añadió BH₃-DMS a 10 M (1 ml, 10 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de terminarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2H, y luego se desactivó con MeOH (20 ml) y se evaporó el solvente en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como sólidos blancos. (508 mg, rendimiento: 70%). LC/MS (ESI) m/z: 467, 469 (M, M+2).

Ejemplo 109C

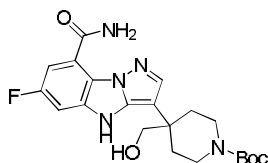
4-(8-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 109B (450 mg, 0.96 mmol), $Zn(CN)_2$ (225 mg, 1.92 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (176 mg, 0.19 mmol), DPPF (215 mg, 0.38 mmol) y Zn (125 mg, 1.92 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 120 °C durante 15 h en una atmósfera de N_2 . Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como sólidos de color pardo (387 mg, rendimiento: 87%). LC/MS (ESI) m/z: 414 (M+1).

Ejemplo 109D

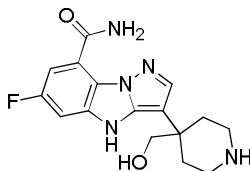
4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla del ejemplo 109C (350 mg, 0.85 mmol) y K_2CO_3 (600 mg, 4.34 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió gota a gota H_2O_2 (10 ml) al 30% a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h, y luego se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml×2), salmuera (50ml×2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como sólidos amarillos (270 mg, rendimiento: 68%). LC/MS (ESI) m/z: 432 (M+1).

15 Ejemplo 109E

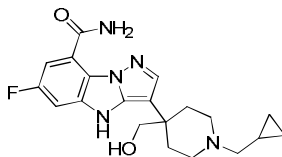
6-fluoro-3-(4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 109D (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (3 ml) se agitó a 25 °C durante 3h. La mezcla resultante se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) m/z: 332 (M+1).

Ejemplo 109F

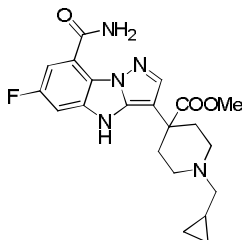
3-(1-(ciclopropilmetil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



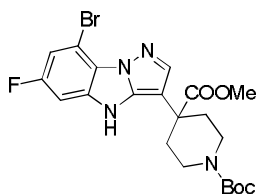
Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 108E. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6+D_2O$) δ ppm 0.06 - 0.35 (m, 2H), 0.44 - 0.70 (m, 2H), 0.81 - 1.14 (m, 1 H), 1.57 - 2.01 (m, 1 H), 2.05 - 2.47 (m, 1 H), 2.57 - 2.98 (m, 1 H), 3.08 - 3.28 (m, 1 H), 3.32 - 3.52 (m, 1 H), 7.38 - 7.69 (m, 2H), 7.80 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 386 (M+1).

Ejemplo 110

4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxilato de metilo

**Ejemplo 110A**

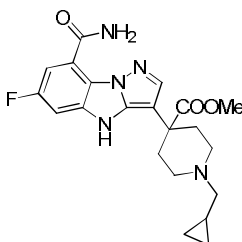
- 5 4-metil 4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 4-metilo



- 10 A una solución del ejemplo 109A (250 mg, 0.52 mmol) en una mezcla de MeOH/DCM = 10/1 (1 ml) se le añadió gota a gota TMSCH₂N₂ (0.52 ml, 1.04 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar a 0 °C durante 5 min, la solución de la reacción se desactivó con HOAc/H₂O = 1/10 (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 78%). LC/MS (ESI) m/z: 495, 497 (M, M+2).

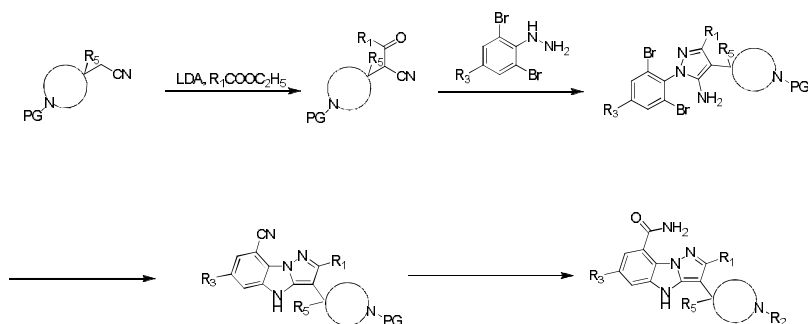
Ejemplo 110B

- 15 4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxilato de metilo



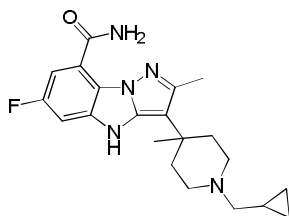
- 20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en los ejemplos 109C a 109F. (11 mg, rendimiento: 37%). LC/MS (ESI) m/z: 414 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.34 (d, J = 5.90 Hz, 2H), 0.67 - 0.75 (m, 2H), 0.99 - 1.13 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 2H), 2.58 (br. s., 2H), 2.75 (d, J = 6.90 Hz, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 2H), 3.39 - 3.61 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.09, 2.57 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 10.85, 2.57 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.34 - 8.47 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 414 (M+1).

Esquema E



Ejemplo 111

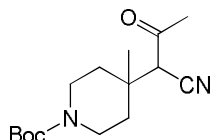
3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5

Ejemplo 111A

4-(1-ciano-2-oxopropil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

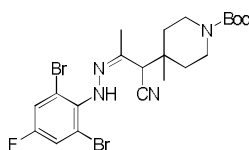


A una solución del ejemplo 53C (5.0 g, 21.0 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota LDA (26 ml, 52.0 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂, seguido de la adición gota a gota de Ac₂O (5.4 g, 52.0 mmol) después de la agitación a -78 °C durante 1 h. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4.5 g, rendimiento: 76.5%) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 281 (M+1).

15

Ejemplo 111B

4-(1-ciano-2-(2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazono)propil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



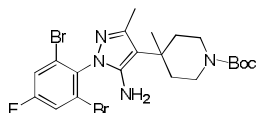
Una mezcla del ejemplo 111A (2.0 g, 7.14 mmol), HOAc (0.2 ml) y del ejemplo 1D (2.4 g, 8.57 mmol) en EtOH (30 ml)

se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2.1 g, rendimiento: 53.8%) como un sólido amarillo ligero.

Ejemplo 111C

4-(5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

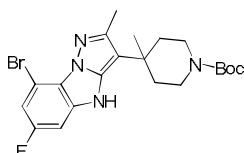
5



Una mezcla del ejemplo 111B (2.1 g, 3.84 mmol) y K₂CO₃ (2.1 g, 15.4 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 4H. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.8 g, rendimiento: 54.4%) como un sólido rojizo claro.

Ejemplo 111D

10 4-(8-bromo-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

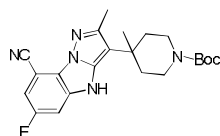


Una mezcla del ejemplo 111C (700 mg, 1.28 mmol), CuI (73 mg, 0.38 mmol), K₃PO₄ (814 mg, 3.84 mmol) y *N,N*-dimetil-1,2-etano-1,2-diamina (68 mg, 0.76 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 67.0%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 465, 467 (M, M+2).

15

Ejemplo 111E

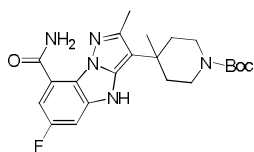
4-(8-ciano-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Una mezcla del ejemplo 111D (650 mg, 1.39 mmol), Zn(CN)₂ (326 mg, 2.78 mmol), Pd₂(dba)₃ (254 mg, 0.28 mmol), DPPF (309 mg, 0.56 mmol) y Zn (181 mg, 2.78 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 120 °C durante 3H en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (450 mg, rendimiento: 78.5 %) como sólidos amarillos. LC/MS (ESI) m/z: 412 (M+1).

25 Ejemplo 111F

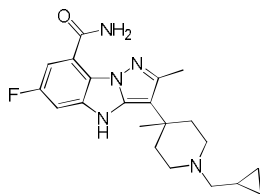
4-(8-carbamoil-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una mezcla del ejemplo 111E (450 mg, 1.09 mmol) y K_2CO_3 (906 mg, 6.56 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió H_2O_2 (6 ml) al 30% a 0 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, y luego se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de Na_2SO_3 (50ml×2), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (450 mg, rendimiento: 95.7%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 430 (M+1).

Ejemplo 111G

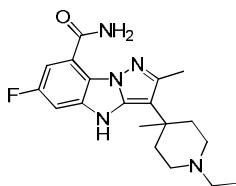
3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó tal y como se describe en los ejemplos 109E y 109F. (50 mg, rendimiento: 56.2%). 1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.41 (d, $J = 4.52$ Hz, 2H), 0.64 - 0.83 (m, 2H), 1.12 (br. s., 1 H), 1.47 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 2H), 2.50 (s, 3H), 2.54 - 2.71 (m, 2H), 2.84 - 3.29 (m, 4H), 3.52 (br. s., 2H), 7.28 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.69 (m, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 384 (M+1).

15 Ejemplo 112

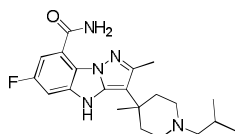
3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. 1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.20 - 1.61 (m, 6 H), 2.09 (br. s., 2H), 2.49 (s, 3H), 2.52 - 2.77 (m, 2H), 3.17 (br. s., 4H), 3.49 (br. s., 2H), 7.16 - 7.34 (m, 1 H), 7.46 - 7.63 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 358 (M+1).

Ejemplo 113

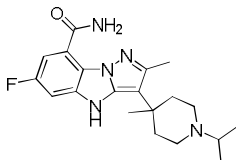
6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 7 H), 1.26 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (d, *J* = 7.3Hz, 2H), 2.13-2.29 (m, 3H), 2.34 (s, 1 H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 8.3Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.29 (br, s, 1 H), 10.63 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 386 (M+1).

5 Ejemplo 114

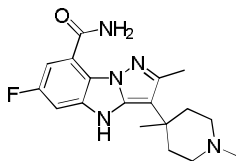
6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.34 (d, *J* = 5.52Hz, 6 H), 1.47 (br. s., 3H), 2.11 (br. s., 2H), 2.51 (s, 3H), 2.53 - 2.72 (m, 2H), 3.11 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 3H), 7.20 - 7.38 (m, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 10.92, 2.64Hz, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 372 (M+1).

Ejemplo 115

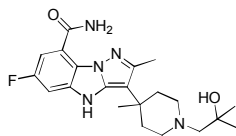
3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.46 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 2.50 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 11.67 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.09 (br. s., 2H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.09, 2.32Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 10.98, 2.20 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 344 (M+1).

Ejemplo 116

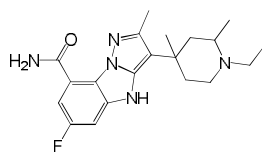
6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.02-1.14 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.69-1.81 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.32-2.44 (m, 6H), 2.68 (br, s, 2H), 7.37 (dd, *J* = 2.5, 8.3Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.65 (s, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 402 (M+1).

Ejemplo 117

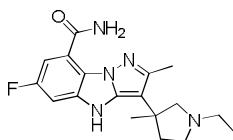
3-(1-etil-2,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.54 - 2.70 (m, 2H), 2.77 (br, s, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 2.4, 8.4Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.63 (s, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 372 (M+1).

Ejemplo 118

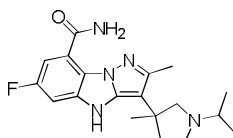
3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.37-1.41 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.34-3.67 (m, 4H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.66-7.69 (d, 1H), 8.52 (bs, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 344 (M+1).

Ejemplo 119

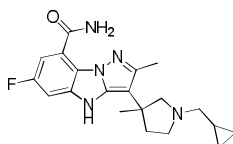
6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.36-1.45 (m, 6H), 1.52-1.59 (m, 3H), 2.48 (s, 4H), 2.61-2.73 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.55-3.82 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.56-7.68(m, 1H), 8.40-8.55 (bs, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 358 (M+1).

Ejemplo 120

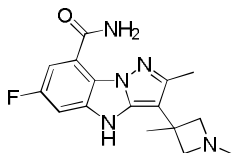
3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



20 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 0.59 (d, 2H), 0.96-1.06 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.48 (s, 5H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 370 (M+1).

Ejemplo 121

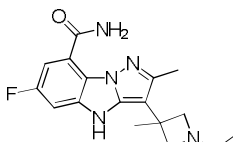
3-(1,3-dimetilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.27 (d, *J* = 9.79 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 9.29 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 10.92Hz, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 316 (M+1).

Ejemplo 122

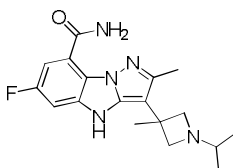
3-(1-etil-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.01-1.08 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 2H), 7.28-7.36 (dd, 1H), 7.63-7.73 (dd, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 330 (M+1).

Ejemplo 123

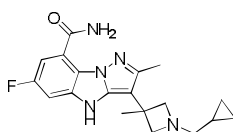
6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



15 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ: 1.26 (d, *J* = 6.53Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 5.90 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 7.27-7.43 (dd, 1H), 7.62-7.76 (dd, 1H), 8.43-8.58 (bs, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 344 (M+1).

Ejemplo 124

20 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

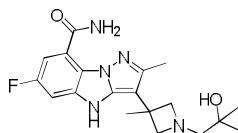


Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0.46 (d, *J* = 4.02Hz, 2H), 0.66 - 0.82 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.02Hz, 1 H), 1.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.19 (br. s., 2H), 4.19 - 4.40 (m,

2H), 4.54 (d, $J = 9.16$ Hz, 2H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 356 (M+1).

Ejemplo 125

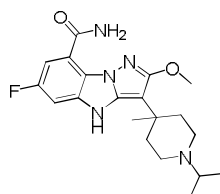
6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



- 5 Este ejemplo se preparó como el método descrito en el ejemplo 111. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.32 (s, 6 H), 1.75 (s, 3H), 2.30 - 2.43 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 9.91$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 9.29$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 11.04$ Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) m/z : 374 (M+1).

Ejemplo 126

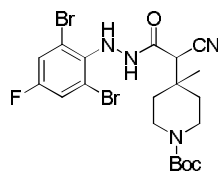
6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



10

Ejemplo 126A

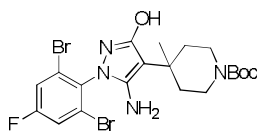
4-(1-ciano-2-(2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazinil)-2-oxoetil)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una mezcla del ejemplo 105C (2.73 g, bruta, 9.67 mmol), HATU (5.51 g, 0.26 mmol), ejemplo 1D (3.29 g, 11.60 mmol) y Et_3N (2.84 g, 29.01 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 25 °C durante 10 h en una atmósfera de N_2 . Después de que se terminara, la mezcla de reacción se desactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml \times 2) y salmuera (50ml \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4.50 g, rendimiento: 85%) como sólidos amarillos.

20 Ejemplo 126B

4-(5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

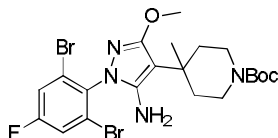


Una mezcla del ejemplo 126A (4.50 g, 8.21 mmol) y K_2CO_3 (2.27 g, 16.42 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 80 °C

durante 15h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se diluyó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml×2) y salmuera (50ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3.81 g, rendimiento: 84%) como un sólido amarillo.

5 Ejemplo 126C

4-(5-amino-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

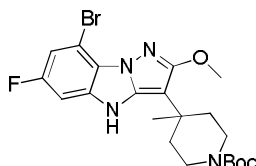


Una mezcla del ejemplo 126B (2.3 g, 3.65 mmol), Mel (517.80 mg, 3.65 mmol) y K₂CO₃ (1.51 g, 10.94 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 25 °C durante 15 h. Después de retirar la solución al vacío, el residuo se diluyó con agua (100 ml).

10 La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50ml×2), salmuera (50ml×2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (590 mg, rendimiento: 28.76%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 126D

4-(8-bromo-6-fluoro-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

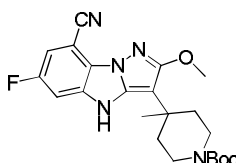


15 Una mezcla del ejemplo 126C (680 mg, 1.21 mmol), CuI (69 mg, 0.36 mmol), N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (64 mg, 0.73 mmol) y K₃PO₄ (770 mg, 3.63 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 70 °C durante 10 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (455 mg, rendimiento: 78%) como sólidos blancos. LC/MS (ESI) m/z: 481, 483 (M, M+2).

20

Ejemplo 126E

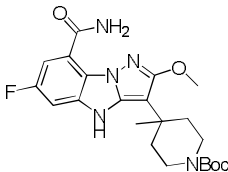
4-(8-ciano-6-fluoro-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Una mezcla del ejemplo 126D (400 mg, 0.83 mmol), Zn(CN)₂ (108 mg, 1.69 mmol), Pd₂(dba)₃ (152 mg, 0.16 mmol), DPPF (185 mg, 0.33 mmol) y Zn (108 mg, 1.66 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 120 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (330 mg, rendimiento: 81%) como sólidos amarillos. LC/MS (ESI) m/z: 428 (M+1).

Ejemplo 126F

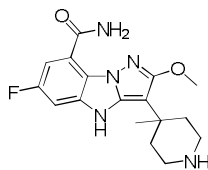
4-(8-carbamoil-6-fluoro-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una mezcla del ejemplo 126E (200 mg, 0.47 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió H_2O_2 al 30% (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 15 h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (195 mg, rendimiento: 93%) como sólidos blancos. LC/MS (ESI) m/z: 446 (M+1).

Ejemplo 126G

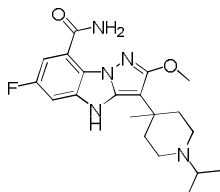
10 6-fluoro-2-metoxi-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una solución del ejemplo 126F (100 mg, 0.22 mmol) en una mezcla de DCM/TFA (10 ml/3 ml) se agitó a 25 °C durante 3h. Después de retirar la solución al vacío, se proporcionó el compuesto del título y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 126H

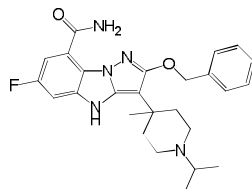
15 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



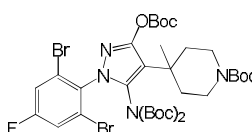
20 Una mezcla del ejemplo 126G (78 mg, bruta, 0.22 mmol), acetona (70 mg, 1.2 mmol) y $Na(CN)BH_3$ (140 mg, 2.22 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (15 ml/5 ml) se agitó a 24 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 41%) como un sólido de color blanco. 1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.27 - 1.52 (m, 9 H), 1.77 - 2.19 (m, 2H), 2.69 (br. s., 2H), 2.84 - 3.28 (m, 2H), 3.39 - 3.55 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.31 (dd, J = 8.03, 2.51 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 10.98, 2.45 Hz, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H).
25 LC/MS (ESI) m/z: 388 (M+1).

Ejemplo 127

2-(benciloxi)-6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

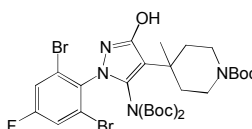
**Ejemplo 127A**

5



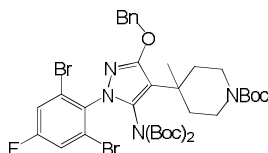
Una mezcla del ejemplo 126B (3.0 g, 5.48 mmol), Boc₂O (10.0 g, 45.8 mmol) y DMAP (670 mg, 5.48 mmol) se agitó a 80 °C durante 3H. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (4.5 g bruto) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Ejemplo 127B

Una mezcla de ejemplo 127A (4.5 g, 5.31 mmol) y K₂CO₃ (1.46 g, 10.62 mmol) en MeOH (40 ml) se agitó a 20 °C durante 4H. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (3.1 g, rendimiento: 80%) como un sólido amarillo.

15

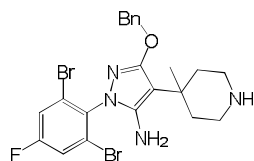
Ejemplo 127C

Una mezcla del ejemplo 127B (2.5 g, 3.35 mmol), K₂CO₃ (925 mg, 6.7 mmol) y BnBr (626 mg, 3.68 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a 60 °C durante 8 h. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (1.4 g bruto) como un sólido blanco.

20

Ejemplo 127D

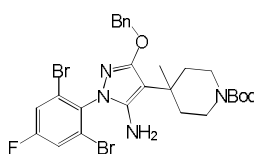
3-(benciloxi)-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina



Una solución del ejemplo 127C (1.4 g, 1.63 mmol) en HCl a 4 M/EtOAc (20 ml) se agitó a 10 °C durante 3H. Después de retirar la solución al vacío, el compuesto del título se proporcionó (1.0 g, rendimiento: 100%) como un sólido amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo 127E

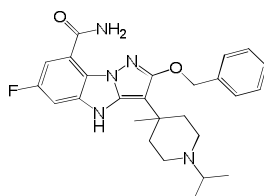
4-(5-amino-3-(benciloxi)-1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 127D (1.0 g, 1.78 mmol), Et₃N (362 mg, 3.56 mmol) y Boc₂O (776 mg, 3.56 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 10 °C durante 4H. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1.0 g bruto) como un sólido blanco.

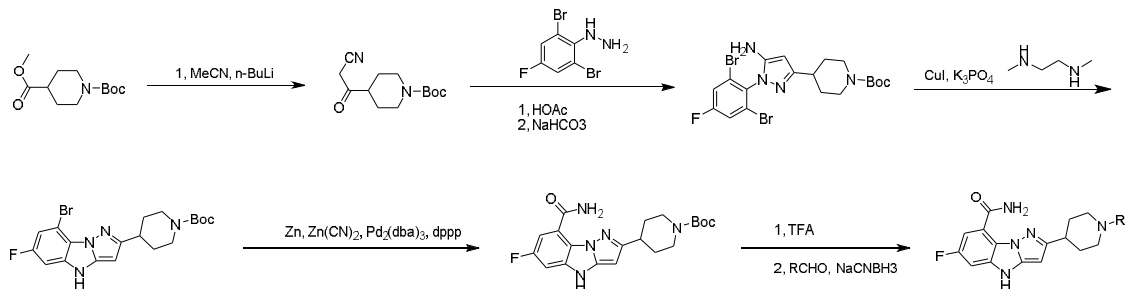
Ejemplo 127F

2-(benciloxi)-6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Este ejemplo se preparó como se describe en los ejemplos 126D a 126H. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H), 1.24 (s, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.34 (br, s, 4H), 2.66-2.77 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.29-7.55 (m, 7 H), 8.04 (s, 1 H), 8.34 (br, s, 1 H), 10.20 (s, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 464 (M+1).

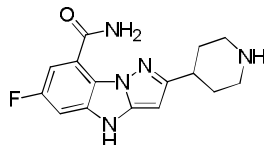
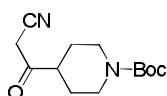
Esquema F



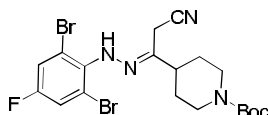
20

Ejemplo 128

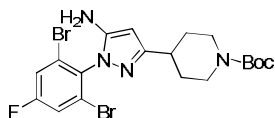
6-fluoro-2-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida

**Ejemplo 128A**5 4-(2-cianoacetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de acetonitrilo (5.06 g, 123.4 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió n-BuLi (39.5 ml, 98.6 mmol) gota a gota a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2h. Después, a la mezcla anterior se le añadió gota a gota una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 4-metilo (20 g, 82.2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a 15 °C y se agitó durante 16 h y se desactivó posteriormente con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100ml×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (7.9 g, rendimiento: 38.1%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 253 (M+1).

Ejemplo 128B4-(2-ciano-1-(2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)hidrazono)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

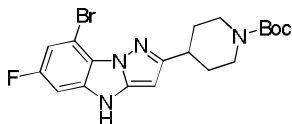
Una mezcla del ejemplo 128A (6.35 g, 25.16 mmol) y del ejemplo 1D (10 g, 35.2 mmol) en etanol (80 ml) y HOAc (80 ml) se agitó a 85 °C durante 16 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto del título (15 g, bruto) que se pudo usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 128C4-(5-amino-1-(2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla del ejemplo 128B (13 g, 25.1 mmol) y Et₃N (12.7 g, 125.5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a 80 °C durante cerca de 16 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (11 g, rendimiento: 84.6%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 128D

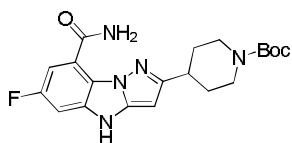
4-(8-bromo-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 128C (1.5 g, 2.9 mmol), CuI (166 mg, 0.87 mmol), K₃PO₄ (1.8 g, 8.7 mmol) y
 5 N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (153 mg, 1.74 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 55 °C durante 18 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 27.6%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 437,
 10 439 (M, M+2).

Ejemplo 128E

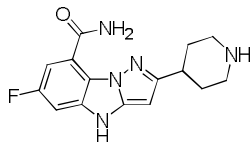
4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla del ejemplo 128D (350 mg, 0.8 mmol), Zn(CN)₂ (188 mg, 1.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0.12 mmol),
 15 DPPF (133 mg, 0.24 mmol), y Zn en polvo (104 mg, 1.6 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 120 °C durante 2H en una atmósfera de N₂. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 16.2%) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 402 (M+1).

Ejemplo 128F

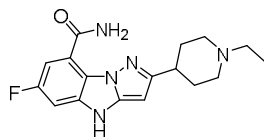
20 6-fluoro-2-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una solución mezclada del ejemplo 128E (50 mg, 0.125 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (6 ml) se agitó a 20 °C durante
 2horas. Se evaporó la mezcla resultante. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el
 compuesto del título (23 mg, rendimiento: 59.0%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MetanoL-d₄) δ
 25 ppm 1.07 - 1.27 (m, 9 H), 2.51 (d, J = 1.51 Hz, 2H), 2.76 - 2.97 (m, 2H), 3.34 (d, J = 3.26 Hz, 2H), 5.74 (br. s., 1 H),
 7.36~7.39 (m, 1 H), 7.68~7.72 (m, 1 H). LC/MS (ESI) m/z: 302 (M+1).

Ejemplo 129

2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida



Una mezcla del ejemplo 128F (20 mg, 0.066 mmol), 40% acetaldehído (0.2 ml) y Na(CN)BH₃ (17 mg, 0.264 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 10 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20ml×2). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (17.36 mg, rendimiento: 78.9%) como un sólido ligeramente amarillento. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H), 1.98 - 2.23 (m, 2H), 2.28 - 2.49 (m, 2H), 2.92 - 3.25 (m, 5 H), 3.57 (d, *J* = 11.54Hz, 2H), 5.83 (s, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8.28, 2.51 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 10.92, 2.51 Hz, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H). LC/MS (ESI) *m/z*: 330 (M+1).

Estudios *in vitro*

10 Ensayo celular de PARilación

Las células HCC1937 se sembraron en placas de 96 pocillos a 4×10^4 células/pocillo y se incubaron a 37 °C en una incubadora durante una noche. Después de ser tratadas con un compuesto problema durante 30 min, las células se trataron a continuación con H₂O₂ a 1 mM durante 10 min. Las células se lavaron dos veces con 200 µl de PBS enfriado previamente y se fijaron con 100 µl de metanol/acetona previamente enfriados (7:3) en hielo durante 30 min. Después de ser secadas al aire, las placas se bloquearon con la solución de bloqueo PBS-Tween (0.05%) con leche en polvo desnatada disuelta al 5% durante 30 min a temperatura ambiente. Las células se incubaron con el anticuerpo anti-PAR 10H (1:100) a temperatura ambiente durante 1 h seguido de tres lavados con PBS-Tween 20; y después se añadió a una solución de bloqueo que incluía el anticuerpo secundario anti-ratón conjugado a isotiocianato de fluoresceína (FITC) de cabra y 1 µg/ml de DAPI para incubar a oscuras y a temperatura ambiente durante 1 h. Después de tres lavados con PBS-Tween 20, las placas se analizaron con un contador de fluorescencia en microplacas (Flexstation III, Molecular Device).

Ensayo enzimático de PARP (siguiendo el manual del kit de ensayo colorimétrico universal de PARP1 HT).

Se recubrió una placa de 96 pocillos con proteínas histónicas y se incubaron durante una noche a 4 °C. Después de tres lavados con 200 µl de la solución de PBST, la placa se bloqueó con una solución de bloqueo y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente, y después se lavó 3 veces con la solución de PBST. Se trató un compuesto a ensayar y fue añadido a la placa. A partir de entonces, se le añadieron 20 µl de PARP1 diluido (1 nM) o 20 µl de solución de PARP2 (3 nM) en el sistema de reacción y se incubó durante 1 o 2H. A la placa se le añadieron 50 µl de la mezcla de estreptavidina-HRP (1:50) y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la placa se lavó tres veces con el tampón PBST. A la placa se le añadieron 100 µl de (HRP) (sustrato A y sustrato B quimioluminiscente (1:1)), y la placa se leyó inmediatamente en un lector de microplacas (Envision, PerkinElmer).

Ensayo de anti-proliferación

Las células MDA-MB-436 y MDA-MB-231 se sembraron en placas de 96 pocillos a la densidad de 500 y 2000 células por pocillo, respectivamente, y se cultivaron durante una noche en un medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10% (v/v) y penicilina-estreptomina al 1% (v/v). Después de la adición de un compuesto a ensayar, las células se trataron durante 8 días. La viabilidad celular se midió con el kit CCK8 siguiendo el método específico: adición del reactivo CCK8 a 10 µl por pocillo e incubación durante 3H a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5%. Después de

agitar durante 10 min, se midieron los valores de la densidad óptica (DO) a 450 nm con una Flexstation III (Molecular Device).

Para la prueba de la combinación de compuestos (en combinación con fármacos que dañan el ADN), se calcula el valor de PF50 para medir un efecto sinérgico de un fármaco. $PF50 = [CI_{50} \text{ de un compuesto ensayado}] / [CI_{50} \text{ del compuesto ensayado a una concentración fija de un fármaco que daña el ADN}]$. Se utilizó temozolomida (TMZ) como el fármaco introductor de daños en el ADN en este estudio.

En la tabla I que viene a continuación se proporcionan los datos de la IC_{50} de la inhibición enzimática de PARP-1 y EC_{50} de la PARilación celular de los compuestos de esta invención. Los compuestos con IC_{50} entre 1 nM y 100 nM fueron designados como +++; los compuestos con IC_{50} entre 101 nM y 1000 nM se designaron como ++, y los compuestos con IC_{50} por encima de 1000 nM fueron designados como +.

Tabla 1

Compuestos del título ensayados/ejemplares	IC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)	Compuestos del título ensayados/ejemplares	IC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)
ABT-888	+++	+++	64	+++	++
MK-4827	+++	+++	65	+++	+++
BMN-673	+++	+++	66	+++	+++
1	+++	++	67	+++	+++
2	+++	+++	68	+++	+++
3	+++	+++	69	+++	+++
4	+++	+++	70	+++	+++
5	+++	+++	71	+++	+++
6	+++	+++	72	+++	+++
7	+++	+++	73	+++	+++
8	+++	++	74	+++	++
9	+++	+++	75	+++	++
10	+++	+++	76	+++	+++
11	+++	++	77	+++	+++
12	+++	+++	78	+++	+++
13	+++	++	79	+++	+++
14	+++	+++	80	+++	+++

ES 2 754 590 T3

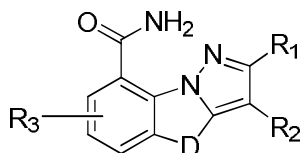
15	+++	+++	81	+++	+++
16	+++	+++	82	+++	+++
17	+++	++	83	+++	+++
18	+++	+++	84	+++	+++
19	+++	+++	85	+++	+++
20	+++	+++	86	+++	+++
21	+++	+++	87	+++	++
22	+++	+++	88	+++	+++
23	+++	+++	89	+++	++
24	+++	++	90	+++	+++
25	+++	+++	91	+++	+++
26	+++	++	92	+++	+++
27	+++	+++	93	+++	+++
28	+++	+++	94	+++	++
29	+++	+++	95	+++	+++
30	+++	+++	96	+++	+++
31	+++	+++	97	+++	++
32	+++	+++	98	+++	++
33	+++	++	99	+++	+++
34	+++	++	100	+++	+++
35	+++	++	101	+++	++
36	+++	++	102	+++	++
37	+++	+	103	+++	++
38	++	+	104	+++	+++
39	+++	++	105	+++	+++
40	+++	+	106	+++	++
41	++	+	107	+++	+++

ES 2 754 590 T3

42	+++	++	108	+++	+++
43	+++	++	109	+++	++
44	++	++	110	+++	++
45	++	+	111	+++	+++
46	++	+	112	+++	+++
47	+++	+	113	+++	+++
48	+++	+++	114	+++	+++
49	+++	++	115	+++	+++
50	++	+	116	+++	+++

REIVINDICACIONES

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



(I)

5 en donde,

D se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ y $-N(R_{d4})-$;

R_{1-3} , R_{d1} , y R_{d2} se seleccionan por separado e independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, y NH_2 , o se seleccionan del grupo, opcionalmente sustituido con R_{01} , que consiste en alquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}), ciclohidrocarbilo(C_{3-10}), heterociclohidrocarbilo(C_{3-10}) alquilo(C_{1-10}) sustituido con ciclohidrocarbilo(C_{3-10}) o heterociclohidrocarbilo(C_{3-10}) y heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido con ciclohidrocarbilo(C_{3-10}) o heterociclohidrocarbilo(C_{3-10});

R_{01} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , y R_{02} ;

R_{02} se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-10})amino, N,N-di(alquil(C_{1-10}))amino, alquiloxilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-10})acilo, alquiloxil(C_{1-10})carbonilo, alquil(C_{1-10})sulfonilo, alquil(C_{1-10})sulfínilo, cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalquil(C_{3-10})amino, heterocicloalquil(C_{3-10})amino, cicloalquiloxilo(C_{3-10}), cicloalquil(C_{3-10})acilo, cicloalquiloxil(C_{3-10})carbonilo, cicloalquil(C_{3-10})sulfonilo, y cicloalquil(C_{3-10})sulfínilo;

heteroátomo o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado del grupo que consiste en $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2 N(R_{d6})-$, $-S(=O) N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, y/o $-S(=O)_2-$;

R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, y R_{03} ;

R_{03} se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-10})acilo, alquiloxil(C_{1-10})carbonilo, alquil(C_{1-10})sulfonilo, alquil(C_{1-10})sulfínilo, cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalquil(C_{3-10})acilo, cicloalquiloxil(C_{3-10})carbonilo, cicloalquil(C_{3-10})sulfonilo, y cicloalquil(C_{3-10})sulfínilo;

R_{02} , y R_{03} están sustituidos opcionalmente con R_{001} ;

R_{001} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, NH_2 , CF_3 , $(NH_2)CH_2$, $(HO)CH_2$, CH_3 , CH_3O , $CH_3C(=O)$, $CH_3O C(=O)$, $CH_3S(=O)_2$, y $CH_3S(=O)$; y

el número de R_{01} , R_{001} , el heteroátomo, o grupo heteroaromático, se selecciona de manera independiente y por separado de 0, 1, 2, y 3,

o en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

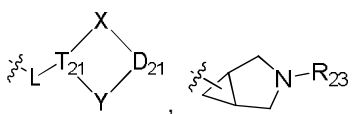
3-(3-(ciclopropilmetileno)-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 6-fluoro-3-(4-(piperidin-3-il)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-4,4,6-trifluoro-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida;
- 3-(1-(ciclopropilmetileno)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-cianocilobutil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida; y
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((3-metiloxietán-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-(metilsulfonil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(tiofén-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1-etilpiperidin-4-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metilazetidín-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 2-((4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo;
- 3-(1-((2-(dimetilcarbamoil)ciclopropil)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-((4-metiliazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(4-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-((1,2-(dimetil-1H-imidazol-5-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1'-etil-4-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 30 6-fluoro-3-(4-metil-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)metil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

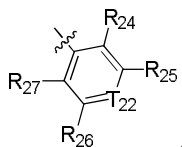
- 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(3-metil-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamid
 a;
- 5 3-(1-((1-aminociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-((1-cianociclobutil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-((1-cianociclopropil)metil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(4-ciano-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 4-(8-carbamoil-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxilato de
 metilo;
 3-(1-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 3-(1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida; o
 es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde D se selecciona de -NH-, -N(CH₃)-, -C(F)₂-, -C(H)(F)- y -C(H)(OH)-.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 20 R₁₋₃ se selecciona de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquiloxilo, benciloxilo, -CH₂N(R₂₁)(R₂₂),



y



- 25 en donde,

L y D₂₁ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en -C(R_{d1})(R_{d2})-, -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=S)-, -S(=O)-, y -S(=O)₂-;

L también puede ser un enlace simple solo con el propósito de enlace;

T₂₁₋₂₂ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en C(R_i) y N;

X se selecciona de (CH₂)_n opcionalmente sustituido con R₀₁, y n se selecciona de 0, 1, 2, o 3, y preferiblemente 0, 1, o 2;

5 Y se selecciona de (CH₂)_m opcionalmente sustituido con R₀₁, y m se selecciona de 0, 1, 2, o 3, y preferiblemente 1, 2, o 3;

R₂₁₋₂₃ y R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H y R₀₃;

10 R₂₄₋₂₇, R_{d1}, R_{d2}, y R_t se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, y NH₂, o se selecciona del grupo, opcionalmente sustituido por R₀₁, que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), heteroalquilo(C₁₋₁₀), ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀), heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) alquilo(C₁₋₁₀) sustituido con ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) y heteroalquilo(C₁₋₁₀) sustituido con ciclohidrocarbilo(C₃₋₁₀) o heterociclohidrocarbilo(C₃₋₁₀);

R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, y R₀₂;

15 R₀₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)amino, N,N-di(alquil(C₁₋₁₀))amino, alquiloxilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)amino, heterocicloalquil(C₃₋₁₀)amino, cicloalquiloxilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinilo;

20 el heteroátomo o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado del grupo que consiste en -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂ N(R_{d6})-, -S(=O) N(R_{d7})-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O) -, -C(=S)-, -S(=O) -, y/o -S(=O)₂-;

R_{d3-d7} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, y R₀₃;

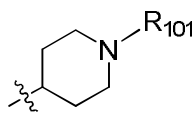
R₀₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₁₀)acilo, alquiloxil(C₁₋₁₀)carbonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfonilo, alquil(C₁₋₁₀)sulfinilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquil(C₃₋₁₀)acilo, cicloalquiloxil(C₃₋₁₀)carbonilo, cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfonilo, y cicloalquil(C₃₋₁₀)sulfinilo;

25 R₀₂, y R₀₃ están opcionalmente sustituidos con R₀₀₁;

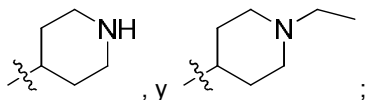
R₀₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH₃)₂, NH(CH₃), NH₂, CF₃, (NH₂)CH₂, (HO)CH₂, CH₃, CH₃O, HC(=O), CH₃O C(=O), CH₃S(=O)₂, y CH₃S(=O); y

el número de R₀₁, R₀₀₁, el heteroátomo, o grupo heteroaromático se selecciona de manera independiente y por separado de 0, 1, 2, o 3.

30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ y R₃ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, alquilo(C₁₋₃), alquiloxilo(C₁₋₃), benciloxilo, y



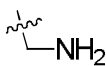
en donde R_{101} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo; preferiblemente, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, metiloxilo, benciloxilo,



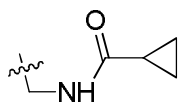
R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, y metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{201})(\text{R}_{202})$, en donde R_{201} y R_{202} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C_{1-3}), alquil(C_{1-3})acilo, cicloalquil(C_{3-6})acilo, o cicloalquilo(C_{3-6}); preferiblemente, R_{201} y R_{202} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H y ciclopropilacilo; más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en

10

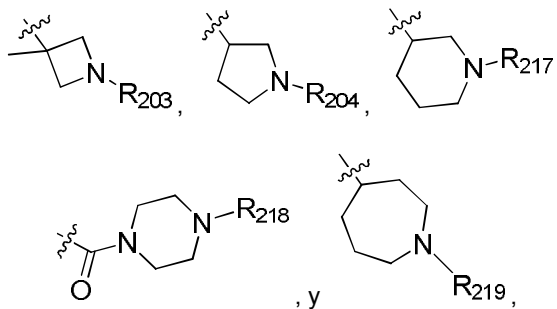


y



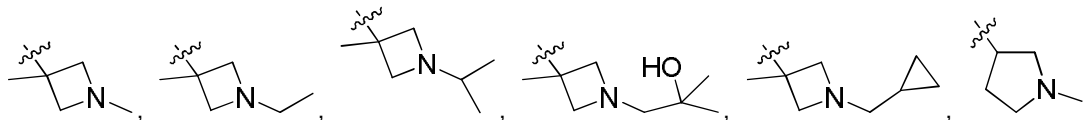
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en

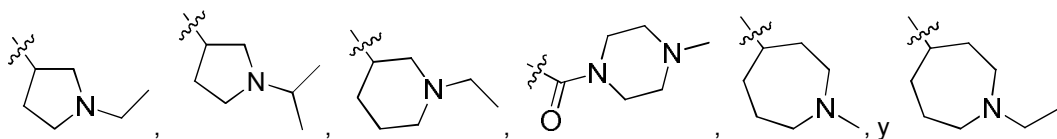
15



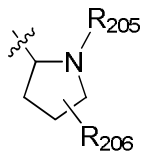
en donde R_{203} , R_{204} , R_{217} , y R_{218} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C_{1-3}) sustituido o no sustituido, ciclopropilo, o ciclopropilmetileno, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , metilo, o metiloxilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3; preferiblemente, R_{203} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH})$, y ciclopropilmetileno, R_{204} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo, $\text{R}_{217-219}$ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en metilo y etilo; más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en

20

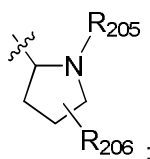




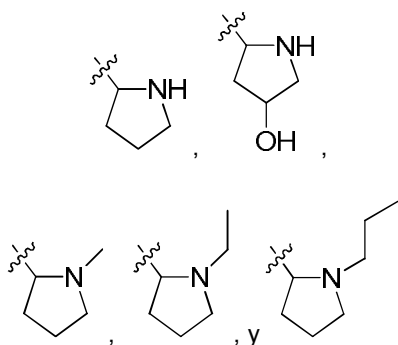
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de



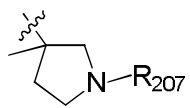
5 en donde R_{205} y R_{206} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₃) sustituido o no sustituido, ciclopropilo, y ciclopropilmetileno, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, o metiloxilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3; preferiblemente, R_{205} y R_{206} se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo, R_{206} también se puede seleccionar del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH,
10 y NH₂; más preferiblemente, R_2 se selecciona de



incluso más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en

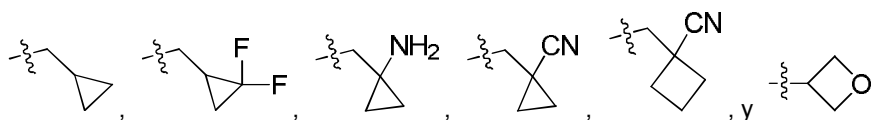


15 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de

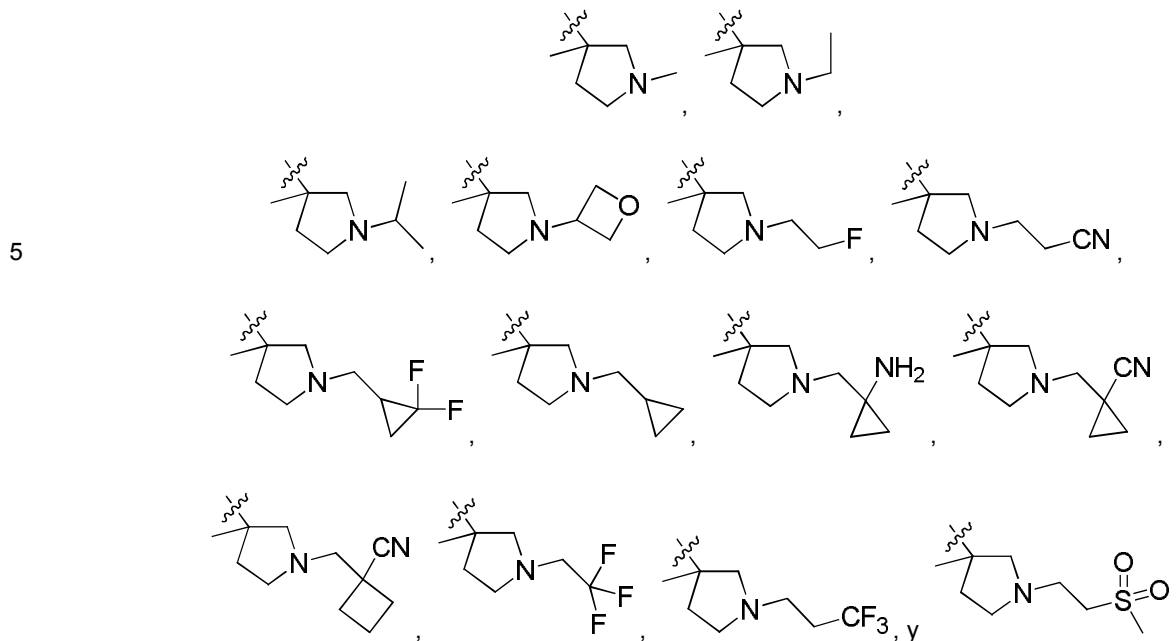


20 en donde R_{207} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₃), ciclopropilo, ciclopropilmetileno, ciclobutilo, ciclobutilmetileno, oxaciclobutilo o oxaciclobutilalquileo sustituidos o no sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, CF₃, metiloxilo, y metilsulfonilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3; preferiblemente, R_{207} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo,

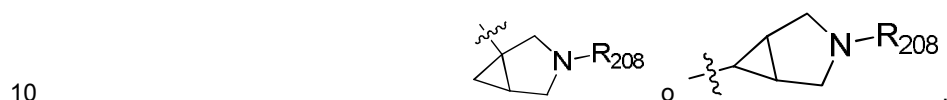
isopropilo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,



más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en

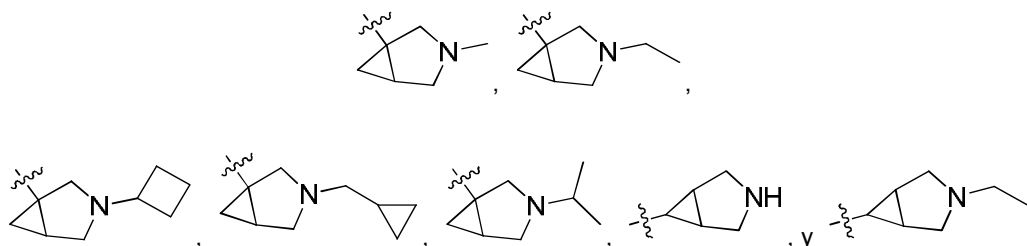


9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en

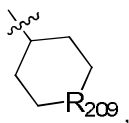


en donde R_{208} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, metilo, CF₃, metiloxilo, y metilsulfonilo, y el número de sustituyentes es 0, 1, 2, o 3; preferiblemente, R_{208} se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilmetileno, y ciclobutilo; más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que

15

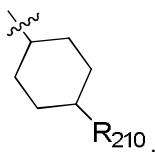


10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de



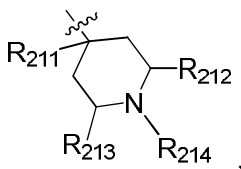
en donde R_{209} se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$, $-S(=O)_2N(R_{d6})-$, $-S(=O)N(R_{d7})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, o $-S(=O)_2-$, R_{d1-d7} son tal y como se definen en la reivindicación 1; preferiblemente, R_{209} se selecciona del grupo que consiste en O y $S(=O)_2$.

- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de



- 10 en donde R_{210} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , N,N-di(alquil(C₁₋₃))amino, y alquil(C₁₋₃)amino; preferiblemente, R_{210} se selecciona del grupo que consiste en dimetilamino, metilamino, H, F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH_2 .

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de



- 15 en donde $R_{211-214}$ se seleccionan del grupo que consiste en H o alquiloxil(C₁₋₄)carbonilo, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)metileno, o heterociclohidrocarbilo(C₅₋₆) insaturado, sustituidos o no sustituidos, $R_{211-213}$ también se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH_2 , en donde el cicloalquilo o heterociclohidrocarbilo insaturado tiene O, S o NR_{216} con un número de 0, 1 o 2; R_{216} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo(C₁₋₄) sustituido con R_{215} , R_{215} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , metilo, etilo, metiloxilo, etiloxilo, formilo, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metiloxilcarbonilo, etiloxilcarbonilo, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, oxo,
- 20

el número de R_{215} es 1, 1, 2, o 3,

opcionalmente, R_{212} y R_{213} se juntan para formar un conector seleccionado del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$;

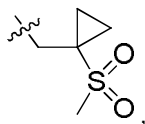
preferiblemente,

- 25 R_{211} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , metilo, etilo, hidroxilmetilo, y metiloxilcarbonilo,

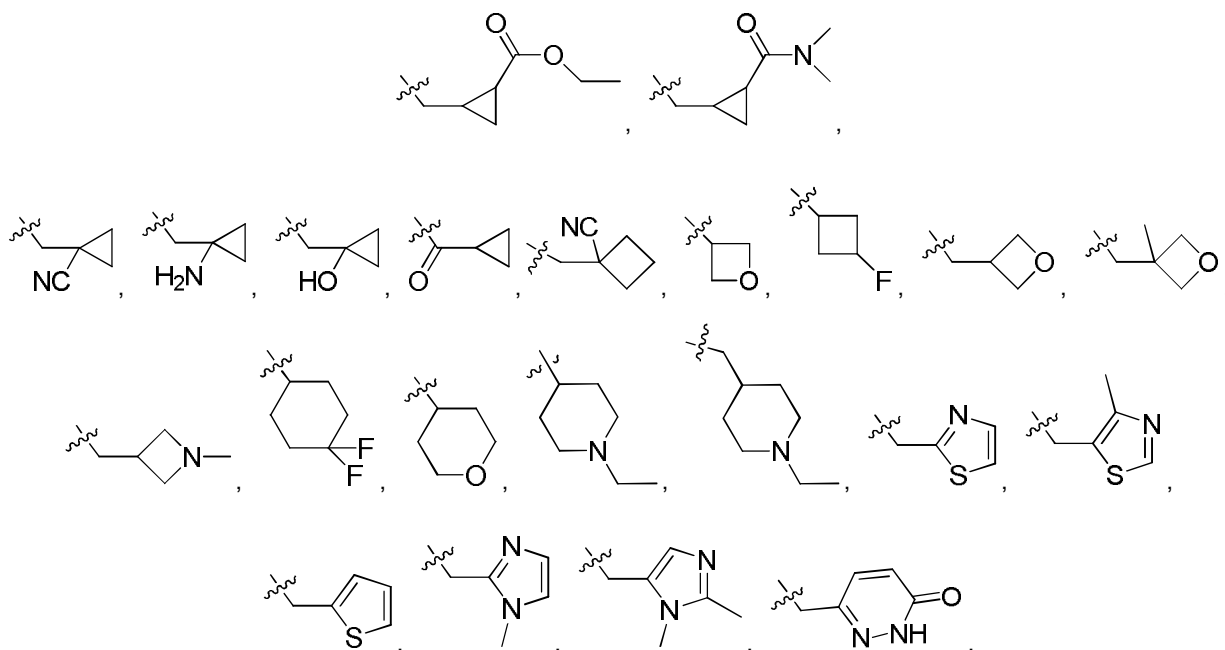
R_{212} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , y metilo,

R_{213} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, y NH_2 ,

R₂₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CH₂CH(OH)(CH₃)₂, -CH₂CH(F)(CH₃)₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃,

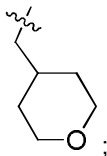


5 ciclopropilo, ciclopropilmetileno,



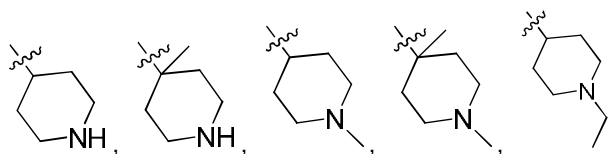
10

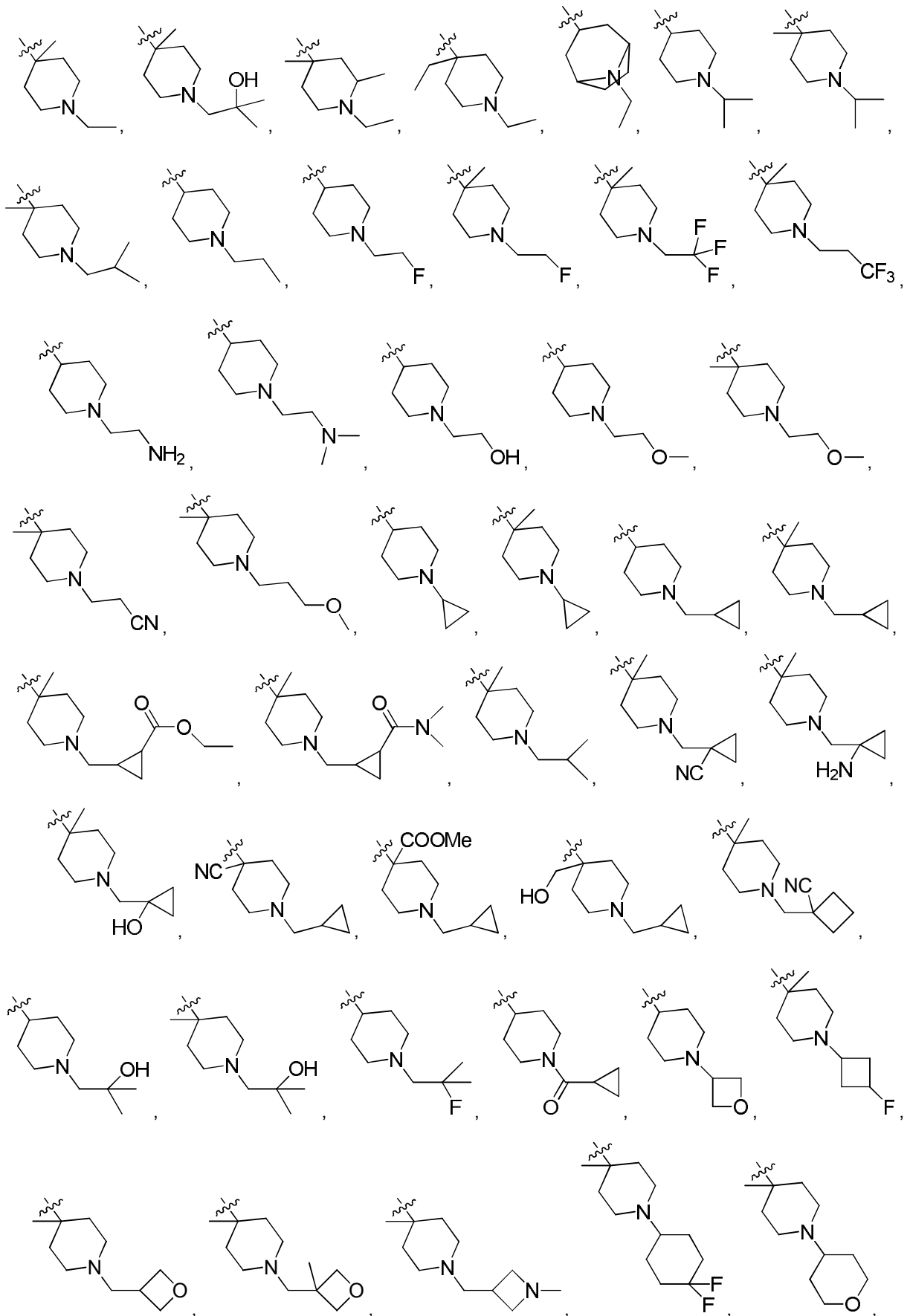
y



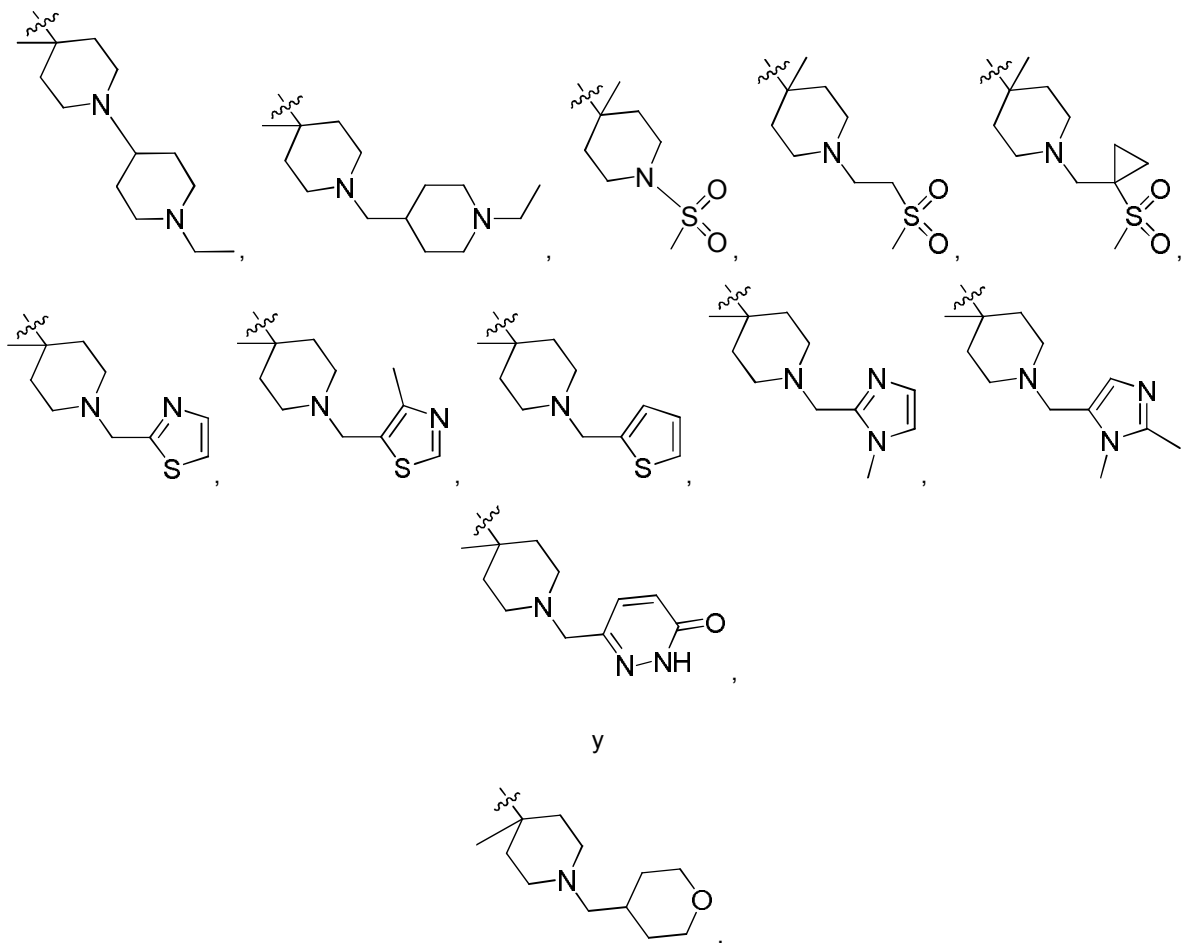
más preferiblemente,

R₂ se selecciona del grupo que consiste en



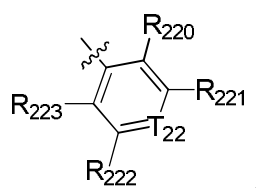


5

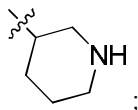


5

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 se selecciona de



10 en donde T22 se selecciona del grupo que consiste en N o C(R_{224}), $R_{220-224}$ se seleccionan de manera independiente y por separado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , C_{1-3} alquil(C_{1-3})amino-alquilo(C_{1-3}), y

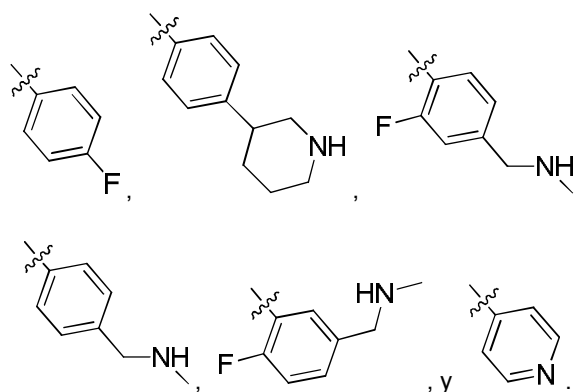


preferiblemente,

el alquil(C_{1-3})amino-alquilo(C_{1-3}) se selecciona de metilaminometileno;

más preferiblemente,

15 R_2 se selecciona del grupo que consiste en



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 6-fluoro-3-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 6-fluoro-3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 3-(1-etilpiperidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-etilazepan-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-metilazepan-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
 3-(1-etilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 6-fluoro-3-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-propilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 3-(1-etilpirrolidin-2-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-propilpirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 3-(3-ciclobutil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-isopropil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-1-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(3-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hexán-6-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(8-etil-8-azabicyclo[3,2,1]octán-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-fluoro-3-(4-hidroxipirrolidin-2-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-ciano-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-ciano-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(aminometil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(ciclopropanocarboxamidometileno)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-((metilamino)metileno)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(2-fluoro-5-((metilamino)metil)fenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(piridín-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-hidroxi-4H-pirazolo[1,5- α]indol-8-carboxamida;
- 3-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

- 3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-ciclopropil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(4,4-difluorociclohexil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 5 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 10 6-fluoro-3-(1-(3-metoxipropil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(4-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(3-fluorociclobutil)-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(2-cianoetil)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 15 6-cloro-3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-(2-fluoroetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 20 6-fluoro-3-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-1-(2-(metilsulfonyl)etil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-(2-cianoetil)-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 25 6-fluoro-3-(4-metil-1,1-dióxido-2H-tiopirán-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1,4-dietilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 3-(1-etil-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isobutil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;
- 6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

3-(1-etil-2,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

5 3-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

3-(1,3-dimetilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

3-(1-etil-3-metilazetidín-3-il)-6-fluoro-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

6-fluoro-3-(1-isopropil-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

10 6-fluoro-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metilazetidín-3-il)-2-metil-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxi-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

2-(benciloxi)-6-fluoro-3-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

6-fluoro-2-(piperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida;

2-(1-etilpiperidin-4-il)-6-fluoro-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-8-carboxamida.

15