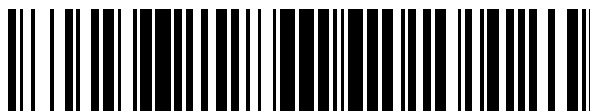


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 779**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2017 PCT/IB2017/050748**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17144995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2017 E 17705705 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3419978**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo como inhibidores de JAK**

30 Prioridad:

24.02.2016 US 201662299130 P

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

19.11.2020

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW FRANK;
DERMENCI, ALPAY;
FENSOME, ANDREW;
GERSTENBERGER, BRIAN STEPHEN;
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;
OWEN, DAFYDD RHYS;
WRIGHT, STEPHEN WAYNE;
XING, LI HUANG y
YANG, XIAOJING**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 794 779 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo como inhibidores de JAK

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona ligandos y análogos de TYK2 de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo farmacéuticamente activos. Dichos compuestos son útiles para inhibir cinasas Jano (JAK). La presente invención también está dirigida a composiciones que comprenden dichos compuestos y procedimientos para prepararlos. También se desvelan procedimientos para tratar y prevenir afecciones mediadas por JAK.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos en proteínas, clasificadas en general en tirosina y serina/treonina cinasas. La actividad cinasa inadecuada, que surge por mutación, sobreexpresión o regulación inadecuada, trastorno de la regulación o desregulación, así como producción excesiva o insuficiente de factores de crecimiento o citocinas, se ha implicado en muchas enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer. La actividad cinasa inadecuada desencadena diversas respuestas celulares biológicas relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la función celular, la supervivencia, la apoptosis y la movilidad celular implicadas en las enfermedades anteriormente mencionadas y otras relacionadas.

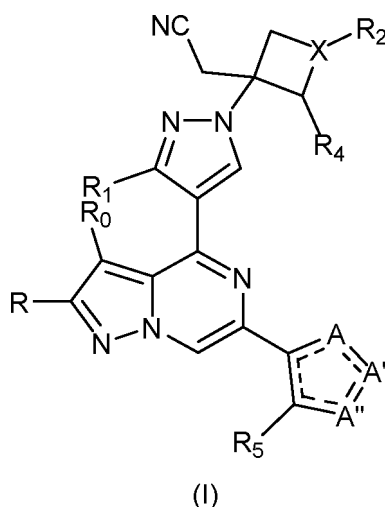
20 Por tanto, las proteínas cinasas se han convertido en una clase importante de enzimas como dianas para la intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de proteína tirosina cinasas celulares (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) desempeñan una función central en la señalización de citocinas (Kisseleva y col., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka y col. Genome Biology 2004, 5, 253). Al unirse a sus receptores, las citocinas activan JAK que después fosforilan el receptor de citocinas, creando de este modo sitios de acoplamiento para moléculas de señalización, notablemente, miembros de la familia de transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) que, en última instancia, conducen a la expresión génica. Se sabe que numerosas citocinas activan la familia JAK. Estas citocinas incluyen la familia de interferón (IFN) (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, leptina, IL-12, IL-23), familia gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), familia IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia de cadena sencilla (EPO, GH, PRL, TPO), tirosina cinasas receptoras (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteína G (AT1).

30 Sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban eficaz y selectivamente enzimas JAK específicas: TYK2 en particular. TYK2 es un miembro de la familia de cinasas JAK y es importante en la señalización de los interferones de tipo I (incluyendo IFNalfa, INFbeta), IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23 (Liang, Y. y col., Expert Opinion on Therapeutic Targets, 18, 5, 571-580 (2014)). Como tal, TYK2 señala con otros miembros de la familia de cinasas JAK en las siguientes combinaciones: TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, TYK2/JAK1/JAK2. Se ha mostrado que TYK2 es importante en la diferenciación y función de múltiples tipos celulares importantes en enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, incluyendo los tipos de linfocitos citolíticos naturales, linfocitos B y linfocitos T auxiliares. La expresión aberrante de TYK2 está asociada con múltiples afecciones autoinmunitarias o inflamatorias. La modulación de la actividad inmunitaria a través de la inhibición de la actividad cinasa de TYK2 puede resultar útil en el tratamiento de diversos trastornos inmunitarios (O'Shea JJ, Plenge R, Immunity, 36, 542-50 (2012); Murray, P.J., J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., y col., Gene, 285,1-24 (2002)) evitando al mismo tiempo la señalización de eritropoyetina (EPO) y trombopoyetina (TPO) dependiente de JAK2 (Neubauer H., y col., Cell, 93 (3), 397-409 (1998); Parganas E., y col., Cell, 93 (3), 385-95 (1998)).

45 El documento WO2011/130146 desvela determinados inhibidores de JAK de imidazo[1,2-c]pirimidina 5,7-sustituida y el documento WO2016/090285 desvela determinados inhibidores de JAK de pirazolo[1,5-a]pirazina 4,6-sustituida.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: A, A' y A" son independientemente O, C=O, C-R' o N-R", en el que R' y R" pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆), y R" puede estar presente o ausente y está presente cuando las reglas de valencia lo permiten, y en el que no más de una de A, A' y A" es O o C=O; R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆; R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆); R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxil(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxil, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxil o alquilo C₁-C₆; X es C-R₃ o N, en el que R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆; R₄ y R₅ son independientemente H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxil; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 0, 1, 2 o 3.

En otros aspectos, la presente invención también proporciona:

composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I; un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones o trastornos que incluyen inflamación, enfermedad autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus discóide, lupus cutáneo, lupus del sistema nervioso central, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, diabetes de tipo I, polimiositis, dermatomiositis, interferonopatías de tipo I, incluyendo síndrome de Aicardi-Goutières y otras enfermedades mendelianas de sobreexpresión de interferón de tipo I, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple recurrente recidivante, cirrosis biliar primaria también conocida como colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, psoriasis, dermatomiositis, esclerodermia, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, espondilopatía, espondilitis anquilosante, enfermedad de Alzheimer, miositis por neuroinflamación, vasculitis, pénfigo, enfermedad de Crohn, lupus, nefritis, psoriasis, esclerosis múltiple, trastorno de depresión mayor, alergia, asma, enfermedad de Sjogren, queratoconjuntivitis seca, rechazo de trasplantes, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, disfunción cardiopulmonar, vitiligo, alopecia, enfermedad respiratoria aguda, espondilitis anquilosante, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Alzheimer o caquexia;

un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones o trastornos que incluyen dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, lupus, prurito, astenia, otras afecciones pruríticas, reacciones alérgicas que incluyen dermatitis alérgica en mamíferos, enfermedades alérgicas del caballo, incluyendo hipersensibilidad a picaduras, eczema de verano, dermatitis equina estival, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hiperreactividad de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y, procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención.

La presente invención se entenderá adicionalmente a partir de la siguiente descripción proporcionada solo a modo de ejemplo. La presente invención está dirigida a una clase de derivados de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo. En particular, la presente invención está dirigida a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo útiles como inhibidores de JAK y, en particular, TYK2. Se obtendrá una apreciación de diversos aspectos de la invención a través del siguiente análisis y los ejemplos.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo de hidrocarburo saturado, acíclico de la fórmula C_nH_{2n+1} el cual puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El contenido de átomos de carbono de alquilo y otros restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al átomos de carbono "j" enteros, inclusive. Por tanto, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

El término "hidroxi", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo OH. El término "heterocíclico" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir, no aromático) el cual contiene de tres a diez átomos en el anillo en el que uno o más, preferentemente, uno, dos o tres átomos en el anillo, son heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto carbono, y el cual puede unirse mediante un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo. De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Ejemplos específicos incluyen oxiraniolo, aziridinilo, oxetaniolo, azetidiniolo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo, 1,4-dioxaniolo, morfolinilo, piperazinilo, azepaniolo, oxepaniolo, oxazepaniolo y diazepiniolo.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo que puede unirse mediante uno de los átomos de carbono en el anillo. De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, fenilo, toliolo, xililo, trimetilfenilo y naftilo. Ejemplos de sustituyentes arilo incluyen, aunque sin limitación, alquilo, hidroxilo, halo, nitrilo, alcoxi, trifluorometilo, carboxamido, SO_2Me , bencilo y bencilo sustituido.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico o bicíclico aromático monovalente de cinco a diez átomos en el anillo en el que uno o más, preferentemente, uno, dos o tres átomos en el anillo, son heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto carbono, y el cual puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada. De igual manera, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada. Los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, tienilo, furaniolo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El término "cicloalquilo" significa un grupo de hidrocarburo saturado, monocíclico de la fórmula C_nH_{2n-1} . Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a fluoruro (F), cloruro (Cl), bromuro (Br) o yoduro (I).

El término "mamífero" se refiere a ser humano, ganado o animales de compañía.

La expresión "animal de compañía" o "animales de compañía" se refiere a animales que se tienen como mascotas o animales domésticos. Los ejemplos de animales de compañía incluyen perros, gatos y roedores, incluyendo hámsteres, cobayas, jerbos y similares, conejos, hurones y aves.

El término "ganado" se refiere a animales criados en un entorno agrícola para obtener productos tales como alimentos o fibra, o por su trabajo. En algunas realizaciones, el ganado es apto para su consumo por mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Los ejemplos de animales de ganado incluyen vacas, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos, y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos.

El término "tratar" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, un trastorno o una afección, o detención de la progresión o el empeoramiento adicional de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad y el estado del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento puede incluir uno o más de tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento también puede incluir la administración de una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias.

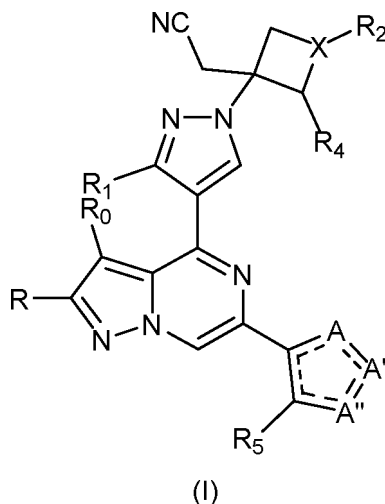
La expresión "terapéuticamente eficaz" indica la capacidad de un agente para prevenir o mejorar la gravedad del trastorno. Debe entenderse que la expresión "terapéuticamente eficaz" es equivalente a la expresión "eficaz para el tratamiento, la prevención o el alivio" y se entiende que ambas califican la cantidad de un agente que logrará el objetivo de mejorar la gravedad del cáncer, la enfermedad cardiovascular o dolor e inflamación y la frecuencia de incidencia sobre el tratamiento de cada agente por sí solo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en mamíferos, animales de compañía o animales de ganado.

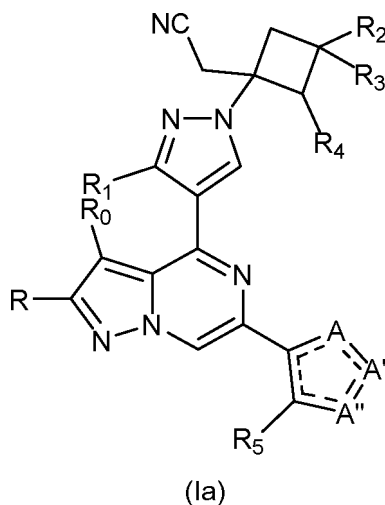
Si los sustituyentes se describen como "seleccionados de manera independiente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los otros. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro o los otros sustituyentes.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son moduladores de TYK2 útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la desregulación de TYK2. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores de enzimas JAK. También se desvelan procedimientos para tratar y/o prevenir dichas enfermedades y afecciones. En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se ha representado anteriormente que tiene la estructura (I):

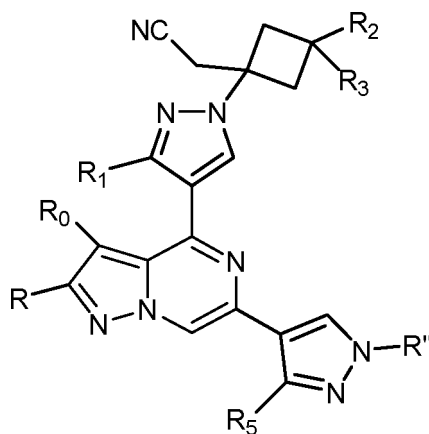


La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (Ia):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: A, A' y A'' son independientemente O, C=O, C-R' o N-R'', en el que R' y R'' pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR⁶, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆- o hidroxi(alquilo C₁-C₆), y R'' puede estar presente o ausente y está presente cuando las reglas de valencia lo permiten, y en el que no más de una de A, A' y A'' es O o C=O; R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆; R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-, hidroxi(alquilo C₁-C₆)-, fenil(alquilo C₁-C₆)-, formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆; R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆; R₄ y R₅ son independientemente H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 0, 1, 2 o 3.

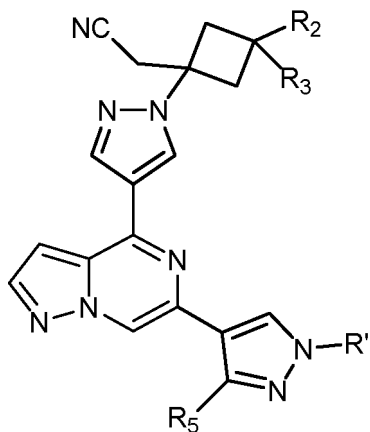
La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: R" es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆; R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆; R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆; R₈ es H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 0, 1, 2 o 3.

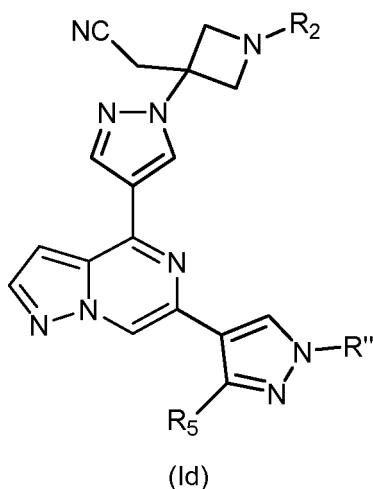
La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (Ic):



(Ic)

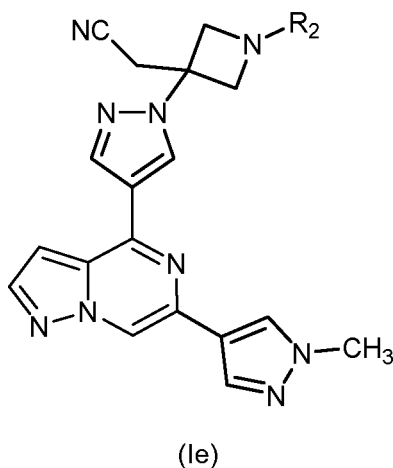
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: R" es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆; R₃ es H o alquilo C₁-C₆; R₅ es H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 1, 2 o 3. En una realización particular, la invención proporciona dicho compuesto en el que R" es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (Id):



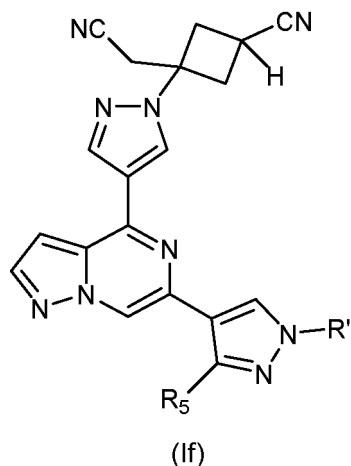
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆); R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆; R₅ es H, amino, alquil C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 1, 2 o 3. En una realización particular, la invención proporciona dicho compuesto en el que R'' es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (Ie):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquil C₁-C₆), fenil(alquil C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R', en el que R' es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆; R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquil C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 1, 2 o 3. En una realización particular, la invención proporciona dicho compuesto en el que R₂ es -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano y n es 1, 2 o 3.

La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura (If):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que: R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquil C₁-C₆- o hidroxi(alquil C₁-C₆-); R₅ es H, amino, alquil C₁-C₆, o hidroxi(alquil C₁-C₆-); R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₄(alquil C₁-C₆-) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆; y, n es 0, 1, 2 o 3. En una realización particular, la invención proporciona dicho compuesto en el que R'' es alquilo C₁-C₆. En otra realización particular, la invención proporciona dicho compuesto en el que R'' es metilo.

En determinadas realizaciones preferidas, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1,3-diil)diacetónitrilo;
 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;
 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;
 (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo; y,
 2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es 2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1,3-diil)diacetónitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización más, la invención proporciona un compuesto que es (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetnitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra determinada realización, la invención proporciona un compuesto que es 2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetnitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La invención proporciona además una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de fórmula I y la-f o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de Tyk2.

25 La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado de rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perenne, inflamación nasal, asma de todos los tipos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, enfisema, neumonía eosinofílica crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, agravamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de
30 otra terapia farmacológica, enfermedad vascular pulmonar, hipertensión de las arterias pulmonares, lesión pulmonar aguda, bronquiectasia, sinusitis, conjuntivitis alérgica, fibrosis pulmonar idiopática o dermatitis atópica.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

35 La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de inflamación, enfermedad autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus cutáneo, lupus del sistema nervioso central, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, diabetes de tipo I, polimiositis, dermatomiositis, interferonopatías de tipo I, incluyendo síndrome de Aicardi-Goutières y otras enfermedades mendelianas de sobreexpresión de interferón de tipo I, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple recurrente recidivante, cirrosis biliar primaria también conocida como colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no
40 alcohólica, psoriasis, dermatomiositis, esclerodermia, dermatitis atópica, vitíligo, alopecia areata, espondilopatía, espondilitis anquilosante, enfermedad de Alzheimer y neuroinflamación.

También se desvela un procedimiento para tratar los síntomas de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluyendo prurito y astenia.

50 En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es de 0,01 mg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg de peso corporal/día. En otras realizaciones determinadas, la cantidad terapéuticamente eficaz usada de acuerdo con el procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 mg/kg de peso corporal/día a 10 mg/kg de peso corporal/día.

55 Los compuestos de la invención que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los expertos en la materia apreciarán que el compuesto de fórmula I puede existir como diastereómeros *cis*- y *trans*-quirales.

Se incluyen dentro del ámbito de los compuestos descritos todos los isómeros (p. ej., *cis*-, *trans*- o diastereómeros) de los compuestos descritos en el presente documento solos, así como cualquier mezcla. Todas estas formas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos descritos. Las mezclas estereoisoméricas, p. ej., mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de disolventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar al nivel de uno de los compuestos de partida o en un compuesto de fórmula I en sí mismo. Los enantiómeros se pueden separar mediante la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quirál enantiómero puro o por medio de cromatografía, por ejemplo, mediante HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la presente invención en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y las preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

En uso terapéutico para tratar trastornos en un mamífero, un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica, por vía rectal, por vía transmucosa o por vía intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas en el área aquejada. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de la piel u órganos fácilmente accesibles por aplicación local, por ejemplo, ojos u oídos. También incluye la administración transdérmica para generar un efecto sistémico. La administración rectal incluye la forma de supositorios. Las vías de administración preferidas son oral y parenteral.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y la-f incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos. Se forman sales de adición de ácidos adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Se forman sales básicas adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I y la-f, respectivamente, mediante uno o más de tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I y la-f con el ácido o base deseado; (ii) eliminando un grupo protector lábil frente a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I y la-f o abriendo en anillo un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I o la-f en otra mediante reacción con un ácido o base adecuado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada. Las tres reacciones se llevan a cabo normalmente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por

evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, p. ej., por medio de mezcla convencional, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización, procedimientos de liofilización o secado por pulverización.

10 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesamiento del compuesto activo en preparaciones, que se puede usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la materia conocen en general excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables y, por tanto, estos se incluyen en la presente invención. Dichos excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el fin pretendido, es decir, control o tratamiento de trastornos o enfermedades. De manera más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trate.

20 La cantidad de componente activo, que es el compuesto de la presente invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de la misma, puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo de la forma de administración, la potencia del compuesto en particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la materia. En general, la cantidad de componente activo variará entre 0,01 % y 99 % en peso de la composición.

25 En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosificación de componente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal/día, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,3 a 1,5 mg/kg de peso corporal/día. Debe entenderse que las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos de cada sujeto y la gravedad de los trastornos o enfermedades que se traten.

30 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, p. ej., en un número de administraciones separadas espaciadas de manera general; tales como múltiples inhalaciones de un insufador o mediante la aplicación de múltiples gotas en el ojo.

35 Además, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del nivel superior anterior para alcanzar rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otro lado, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y la dosis diaria puede aumentarse progresivamente durante el transcurso del tratamiento, dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también se puede dividir en múltiples dosis para su administración, p. ej., de dos a cuatro veces al día.

40 La presente invención también proporciona cualquiera de los usos, procedimientos o composiciones como se han definido anteriormente, en los que el compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, se usa en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, en particular una de las clases definidas funcionalmente o compuestos específicos enumerados a continuación. Estos agentes se pueden administrar como parte de las mismas formas de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de las mismas o diferentes vías de administración y en las mismas o diferentes pautas de administración según la práctica farmacéutica convencional conocida por un experto en la materia.

50 Agentes adecuados para su uso en terapia de combinación con un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, sulfasalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina, infliximab, adalimumab, belimumab, becertolizumab, natalizumab, vedolizumab, hidrocortisona, budesonida, ciclosporina, tacrolimus, fexofenadina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico, ácido obetílico, antihistamínicos, rifampicina, prednisona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicloquina, mofetilo, micofenolato de sodio, tacrolimus, leflunomida, cloroquina y quinacrina, talidomida, rituxan, AINE, solumedrol, depomedrol y dexametasona.

55 Otros agentes adecuados para su uso en terapia de combinación con un compuesto de fórmula I o la-f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, incluyen: un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP); un antagonista de leucotrienos (LTRA) tal como un antagonista de LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ o CysLT₂, p. ej., montelukast o zafirlukast; un antagonista

del receptor de histamina, tal como un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 o un antagonista del receptor de histamina de tipo 2, p. ej., loratidina, fexofenadina, desloratidina, levocetirizina, metapirileno o cetirizina; un agonista del adrenorreceptor $\alpha 1$ o un agonista de adrenorreceptor $\alpha 2$, p. ej., fenilefrina, metoxamina, oximetazolina o metilnorefrina; un antagonista del receptor muscarínico M3, p. ej., tiotropio o ipratropio; un antagonista/agonista $\beta 2$ doble del receptor muscarínico M3; un inhibidor de PDE, tal como un inhibidor de PDE3, un inhibidor de PDE4 o un inhibidor de PDE5, p. ej., teofilina, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, ibudilast, cilomilast o roflumilast; cromoglucato de sodio o nedocromilo de sodio; un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), tal como un inhibidor no selectivo (p. ej., aspirina o ibuprofeno) o un inhibidor selectivo (p. ej., celecoxib o valdecoxib); un glucocorticoesteroide, p. ej., fluticasona, mometasona, dexametasona, prednisolona, budesonida, ciclesonida o beclametasona; un anticuerpo monoclonal antiinflamatorio, p. ej., infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab o mepolizumab; un agonista $\beta 2$, p. ej., salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol o formoterol, en particular un agonista $\beta 2$ de acción prolongada; un antagonista de la integrina, p. ej., natalizumab; un inhibidor de la molécula de adhesión, tal como un antagonista de VLA-4; un antagonista del receptor de quinina B₁ o B₂; un agente inmunosupresor, tal como un inhibidor de la ruta de IgE (p. ej., omalizumab) o ciclosporina; un inhibidor de la metaloproteasa de matriz (MMP), tal como un inhibidor de MMP-9 o MMP-12; un antagonista del receptor de taquiquinina NK₁, NK₂ o NK₃; un inhibidor de la proteasa, tal como un inhibidor de la elastasa, quimasa o cateopsina G; un agonista del receptor de adenosina A_{2a}; un agonista del receptor de adenosina A_{2b}; un inhibidor de urocinasa; un agonista del receptor de dopamina (p. ej., ropinirol), en particular un agonista del receptor de dopamina D2 (p. ej., bromocriptina); un modulador de la ruta de NF κ B, tal como un inhibidor de IKK; un modulador adicional de una ruta de señalización de citocinas, tal como un inhibidor de la cinasa JAK, cinasa syk, cinasa p38, cinasa SPHK-1, cinasa Rho, EGF-R o MK-2; un agente mucolítico, mucocinético o antitusivo; un antibiótico; un agente antivírico; una vacuna; una quimiocina; un bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) o un inhibidor del canal de sodio epitelial (ENaC); un agonista del receptor de nucleótidos, tal como un agonista de P2Y₂; un inhibidor de tromboxano; niacina; un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO), p. ej., Zileuton; un factor de adhesión, tal como VLAM, ICAM o ELAM; un antagonista del receptor CRTH2 (DP₂); un antagonista del receptor de prostaglandina D₂ (DP₁); un inhibidor de la prostaglandina D₂ sintasa hematopoyética (HPGDS); interferón- β ; un receptor del TNF humano soluble, p. ej., Etanercept; un inhibidor de HDAC; un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa gamma (PI3K γ); un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa delta (PI3K δ); un antagonista del receptor CXCR-1 o CXCR-2; un inhibidor de IRAK-4; y un inhibidor de TLR-4 o TLR-9, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos nombrados específicamente y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales nombrados específicamente.

En consecuencia, también se desvelan procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno asociado con JAK en un sujeto, tal como un ser humano o mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento al sujeto. Los sujetos adecuados que se pueden tratar incluyen animales domésticos o salvajes, animales de compañía, tales como perros, gatos, caballos y similares; ganado, incluyendo vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y similares; primates, por ejemplo, monos, tales como monos rhesus y monos cinomolgos (también conocidos como cangrejeros o de cola larga), títies, tamarinos, chimpancés, macacos y similares; y roedores, tales como ratas, ratones, gerbos, cobayas y similares. En una realización, el compuesto se administra en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las afecciones en las que la dirección selectiva a la ruta JAK o la modulación de las cinasas JAK, en particular TYK2, se contemplan como terapéuticamente útiles incluyen, entre otras, artritis, asma, enfermedades autoinmunitarias, cánceres o tumores, diabetes, determinadas enfermedades, trastornos o afecciones oculares, inflamación, inflamaciones intestinales, alergias o afecciones, enfermedades neurodegenerativas, psoriasis y rechazo de trasplantes. Las afecciones que pueden beneficiarse de la inhibición selectiva de TYK2 se analizan con mayor detalle a continuación.

En consecuencia, el compuesto de fórmula I o la-f o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas de los mismos, se puede usar para tratar diversas afecciones o enfermedades tales como las siguientes:

Artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica;
 Enfermedades o trastornos autoinmunitarios o inflamatorios, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis crónica agresiva, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis, dermatomiositis, interferonopatías de tipo I, incluyendo síndrome de Aicardi-Goutières y otras enfermedades mendelianas de sobreexpresión de interferón de tipo I, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple recurrente recidivante, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple progresiva secundaria y penfigoide ampolloso, y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en células O (humoral) o basadas en linfocitos T, incluyendo síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de aparición juvenil o tiroiditis;
 Cánceres o tumores, incluyendo cáncer del tubo digestivo/alimentario, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer

- de piel, incluyendo tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer muscular, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa o trastornos asociados a angiogénesis, incluyendo tumores sólidos;
- Diabetes, incluyendo diabetes de tipo I o complicaciones de la diabetes;
- Enfermedades, trastornos o afecciones oculares, incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y uveítis inducida por el cristalino, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial corneal, queratoleukoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (xeroftalmia), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis simpática, conjuntivitis alérgica o neovascularización ocular;
- Inflamaciones intestinales, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica o mastocitosis;
- Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa provocada por una lesión traumática, ictus, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión isquémica/por reperfusión en ictus, isquemia miocárdica, isquemia renal, infartos de miocardio, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia orgánica o agregación plaquetaria;
- Enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito u otras afecciones pruríticas, vitiligo, alopecia;
- Reacciones alérgicas, incluyendo dermatitis alérgica en mamíferos (incluyendo enfermedades alérgicas equinas, tales como hipersensibilidad a las picaduras), eczema de verano, dermatitis equina estival, arcadas, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, hiperreactividad de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- Asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica o inveterada, asma tardía, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca o asma por polvo;
- Rechazo de trasplantes, incluyendo rechazo de trasplante de islotes pancreáticos, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de trasplantes de órganos y células, tales como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidad, hígado, pulmón, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea, o xenotrasplante.

Síntesis química

- El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.
- Todos los derivados de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los derivados de fórmula (I), además de cualquier intermedio nuevo usado en ellos. El experto en la materia apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente o en irradiación con microondas.
- Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.
- Las rutas a continuación, incluidas las mencionadas en los Ejemplos y Preparaciones, ilustran procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula (I). El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención, e intermedios a los mismos, podrían prepararse mediante procedimientos distintos a los específicamente descritos en el presente documento, por ejemplo, mediante la adaptación de los procedimientos descritos en este documento, por ejemplo, mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las guías adecuadas para la síntesis, las interconversiones de grupos funcionales, el uso de grupos protectores, etc., son, por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations" de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" de S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" de S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" de RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y "Protecting Groups" de PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de dichos trabajos estándares.
- Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, para evitar reacciones secundarias indeseables. En particular,

puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, aquellos descritos en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene and Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxil Group"), los cuales también describen procedimientos para la retirada de tales grupos.

En los procedimientos sintéticos generales a continuación, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes son como se definieron anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I) anteriores.

Cuando se dan relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

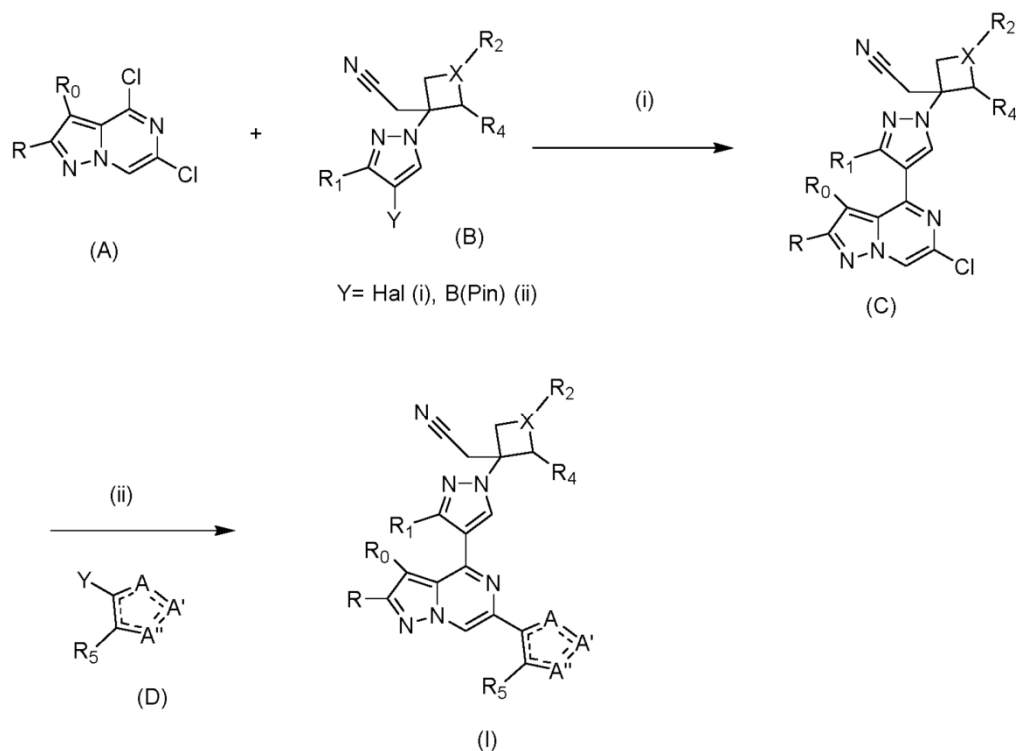
Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos por referencia a los Esquemas que siguen a continuación, o mediante los procedimientos específicos descritos en los Ejemplos o mediante procedimientos similares a cualquiera de ellos.

El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Todos los derivados de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los derivados de fórmula (I), además de cualquier intermedio nuevo usado en ellos. El experto en la materia apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente o en irradiación con microondas.

Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Estos no limitan el ámbito de la invención de ninguna manera.

De acuerdo un primer procedimiento, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (A), (B), (C) y (D), como se ilustra en el **Esquema 1**.

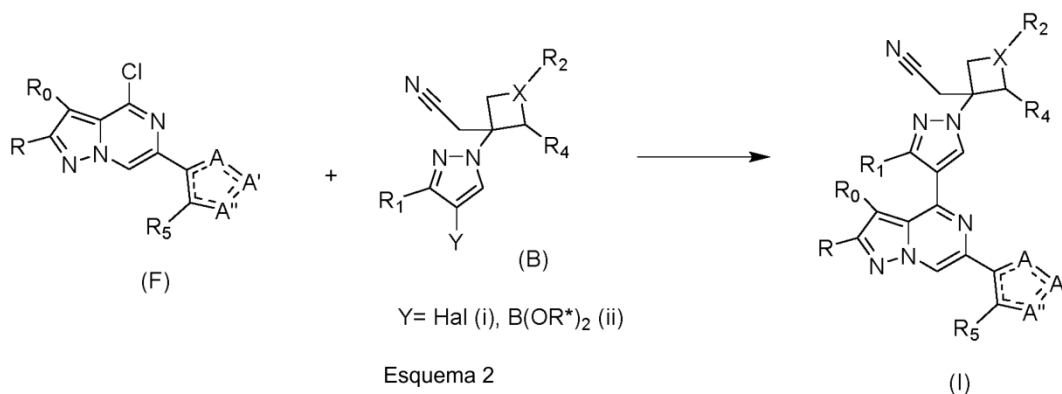


Esquema 1

En el esquema 1, el compuesto de la Fórmula Bi (en la que Y=Hal) se convierte a un compuesto de Fórmula Bii (Y=B(OR*)₂) por tratamiento con un boronato adecuado, tal como B₂(Pin)₂, en presencia de una base adecuada, tal

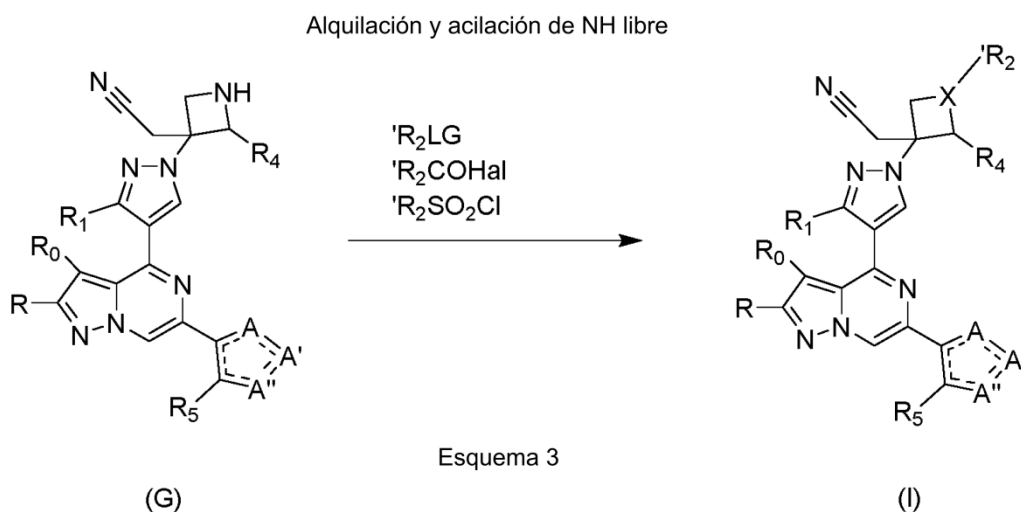
como K_2CO_3 y un catalizador adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$ en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Una persona experta también sabe que se pueden usar estrategias de acoplamiento organometálicas alternativas que involucren parejas de acoplamiento alternativas, metales y combinaciones de disolventes. Un compuesto de la Fórmula Bii se prepara y se aísla como se describe anteriormente o se prepara in situ sin aislamiento en una estrategia de acoplamiento cruzado secuencial que una persona experta entiende bien. Por tanto, un compuesto de Fórmula Bii se acopla de forma cruzada con un compuesto de Fórmula A en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, con una base adecuada, tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como dioxano a una temperatura adecuada desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. El compuesto resultante de Fórmula C se acopla de forma cruzada con un compuesto de la Fórmula D que contiene un grupo saliente adecuado, tal como Bu_3Sn o $(Pin)_2B$, con un catalizador de metal adecuado, tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente adecuado, tal como MeCN a temperaturas ambiente o elevadas.

De acuerdo un segundo procedimiento, también se prepara un compuesto de Fórmula I mediante la reacción de acoplamiento cruzado organometálico de compuestos de Fórmula F con compuestos de Fórmula B, esquema 2.

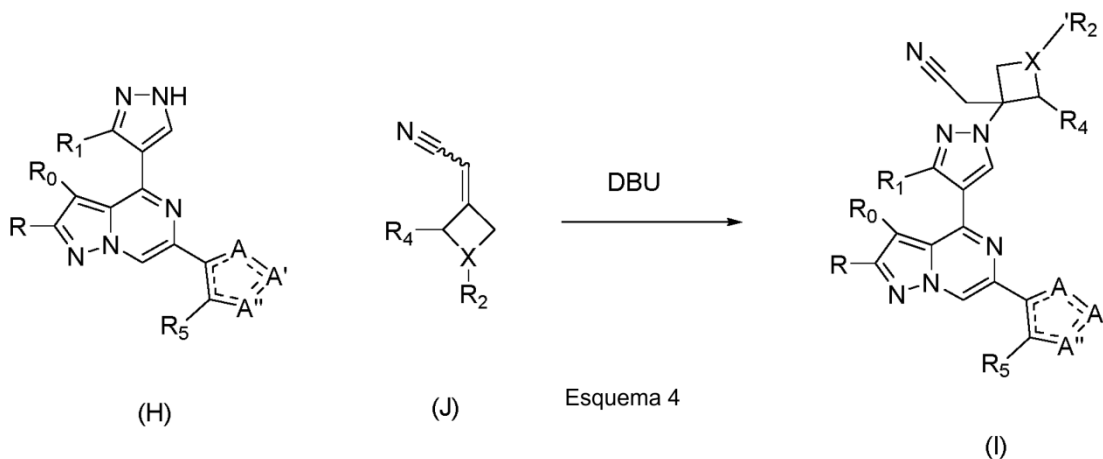


El compuesto de la Fórmula Bi (en la que $Y=Hal$) se convierte a un compuesto de Fórmula Bii ($Y=B(O^*)_2$) por tratamiento con un boronato adecuado, tal como $B(Pin)_2$, en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 y un catalizador adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$ en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Una persona experta también sabe que se pueden usar estrategias de acoplamiento organometálicas alternativas que involucren parejas de acoplamiento alternativas, metales y combinaciones de disolventes. Un compuesto de la Fórmula Bii se prepara y se aísla como se describe anteriormente o se prepara in situ sin aislamiento en una estrategia de acoplamiento cruzado secuencial que una persona experta entiende bien. Por tanto, un compuesto de Fórmula Bii se acopla de forma cruzada con un compuesto de Fórmula F en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, con una base adecuada, tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como dioxano a una temperatura adecuada desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

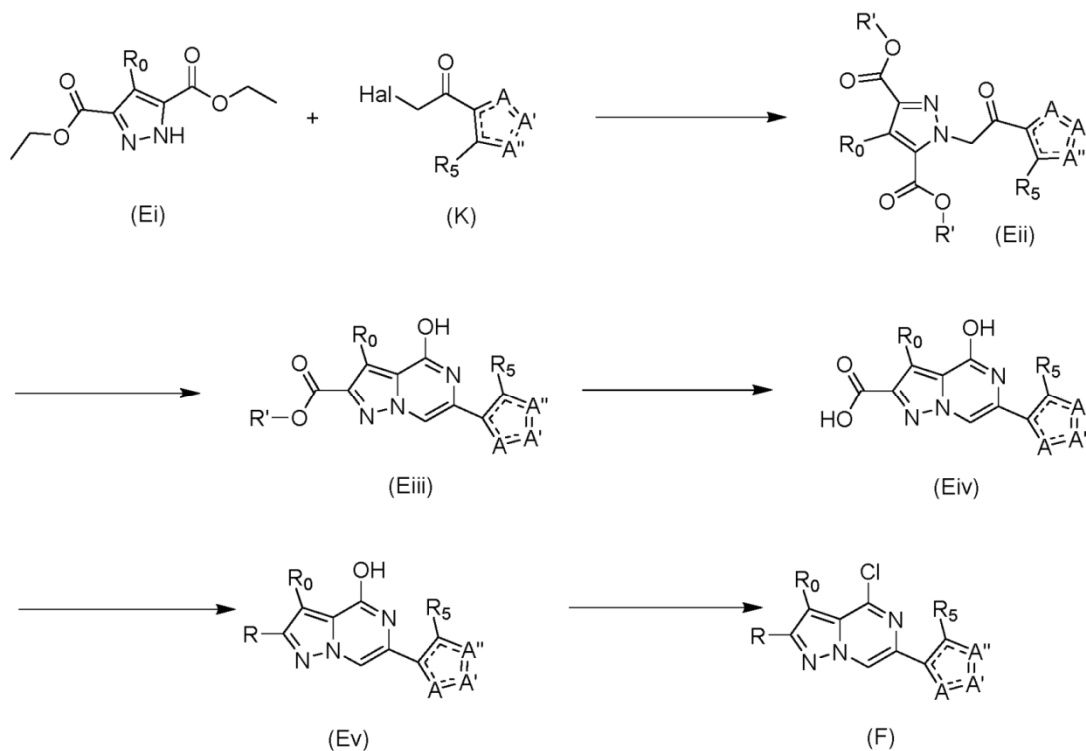
De acuerdo con un tercer procedimiento, el compuesto de Fórmula I se prepara mediante la alquilación, acilación, sulfonilación etc., de un compuesto de Fórmula G, Esquema 3.



De acuerdo con un cuarto procedimiento, el compuesto de Fórmula I se prepara mediante la adición de Michael de un compuesto de Fórmula H con un compuesto de Fórmula J en presencia de una base no nucleófila adecuada, tal como DBU en un disolvente adecuado, tal como MeCN a una temperatura adecuada, esquema 4.



El esquema 5 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula F. Un diéster de fórmula Ei se trata con un agente alquilante de fórmula K y una base, tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como MeCN. El diéster resultante de Fórmula Eii se cicla después en presencia de NH_4OAc en un disolvente adecuado, tal como EtOH a temperatura elevada para dar el compuesto heterocíclico bicíclico de Fórmula Eiii. El compuesto de Fórmula Eiii se hidroliza a un compuesto de Fórmula Eiv con una base adecuada, como LiOH, en un disolvente adecuado como MeOH. El ácido carboxílico resultante de Fórmula Eiv se descarboxila térmicamente en un disolvente adecuado, tal como sulfolano a temperatura elevada tal como 280 °C. El compuesto resultante de Fórmula Ev se clora por tratamiento con un reactivo adecuado, como $POCl_3$, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a una temperatura adecuada, como el reflujo, para preparar compuestos de Fórmula F.



Los siguientes esquemas y descripciones escritas proporcionan detalles generales con respecto a la preparación de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos por referencia a los esquemas que siguen a continuación, o mediante los procedimientos específicos descritos en los ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera de ellos.

El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas que siguen a continuación son

ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I).

- Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, para evitar reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* de Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 3ª edición, (John Wiley y Sons, 1999), en particular capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), los cuales también describen procedimientos para la retirada de tales grupos.
- 5 Todos los derivados de fórmula I y la-f pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o mediante modificaciones de rutina de los mismos. La presente invención también abarca uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los derivados de fórmula (I), además de cualquier intermedio nuevo usado en ellos. El experto en la materia apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente o en irradiación con microondas.
- 10 Al ejecutar la síntesis de los compuestos de la invención, un experto en la materia reconocerá la necesidad de muestrear y analizar mezclas de reacción antes del tratamiento para controlar el progreso de las reacciones y decidir si la reacción debe continuar o si está lista para obtener el producto deseado. Los procedimientos comunes para analizar mezclas de reacción incluyen cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CLEM) y resonancia magnética nuclear (RMN).
- 15 Un experto en la materia también reconocerá que los compuestos de la invención pueden prepararse como mezclas de diastereómeros o isómeros geométricos (por ejemplo, sustitución cis y trans en un anillo de cicloalcano). Estos isómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas estándar, como la cromatografía en fase normal sobre gel de sílice, la cromatografía líquida preparativa de alta presión en fase inversa o la cromatografía de fluido supercrítico. Un experto en la materia también reconocerá que algunos compuestos de la invención son quirales y, por lo tanto, pueden prepararse como mezclas racémicas o escamémicas de enantiómeros. Hay varios procedimientos disponibles y bien conocidos por los expertos en la materia para la separación de enantiómeros. Un procedimiento preferido para los enantiómeros de separación de rutina es la cromatografía de fluido supercrítico que emplea una fase estacionaria quiral.
- 20
- 25

SECCIÓN EXPERIMENTAL

- 30 Salvo que se indique lo contrario, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía sobre gel de sílice se realizó usando gel de sílice de malla 250-400 usando nitrógeno presurizado (~0,07-0,10 Mpa) para conducir el disolvente a través de la columna ("cromatografía instantánea"). Donde se indicó, las soluciones y las mezclas de reacción se concentraron por evaporación rotativa al vacío.

- 35 La nomenclatura en esta patente está escrita según lo descrito por IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) y usando ChemBioDraw Ultra 13.0, Perkin Elmer para generar nombres.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la preparación de compuestos y sales de la presente invención. En los Ejemplos y Preparaciones que se exponen a continuación, y en los esquemas anteriormente mencionados, se puede hacer referencia a las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos. También se pueden usar otras abreviaturas comunes en la técnica. Se ha usado la nomenclatura IUPAC estándar.

- 40 AcOH es ácido acético;
ac. es acuoso;
Boc es *tert*-butoxicarbonilo;
a es ancho;
salmuera es una solución saturada de cloruro sódico en agua;
- 45 t-Bu es *tert*-butilo;
n-BuLi es n-butilitio;
°C es grados Celsius;
Cbz es carbobenciloxi;
CDCl₃ es deuterio-cloroformo;
- 50 CDI es 1,1'-carbonyldiimidazol;
conc. es concentrado (en referencia a reactivos);
Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
δ es desplazamiento químico;
d es doblete;
- 55 DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DCM es diclorometano;
DHP es 3,4-dihidro-2H-pirano;
DIPEA es N,N-diisopropiletilamina;

	DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
	DMF es N,N-dimetilformamida;
	DMSO es dimetilsulfóxido;
5	Et ₂ O es éter dietílico;
	EtOAc es acetato de etilo;
	EtOH es etanol;
	(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN es (cianometil)fosfonato de dietilo;
	g es gramo;
10	CGEM es cromatografía gaseosa espectrometría de masas
	HCl es ácido clorhídrico;
	HCO ₂ H es ácido fórmico;
	HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento;
	h es hora;
15	H ₂ SO ₄ es ácido sulfúrico;
	K ₂ CO ₃ es carbonato potásico;
	KH ₂ PO ₄ es dihidrogenofosfato potásico
	K ₂ HPO ₄ es monohidrogenofosfato potásico;
	K ₃ PO ₄ es fosfato potásico (tribásico);
20	KOAc es acetato potásico
	l es litro;
	CLEM es cromatografía líquida espectrometría de masas;
	LiBr es bromuro de litio;
	LiOH es hidróxido de litio;
25	m es multiplete;
	M es molar;
	MeCN es acetónitrilo;
	MeOH es metanol;
	mg es miligramo;
30	MgSO ₄ es sulfato de magnesio;
	MHz es megahercio;
	min es minutos;
	ml es mililitro;
	mmol es milimol;
	mol es mol;
35	EM m/z es el pico iónico de espectro de masas;
	MTBE es metil t-butil éter
	NaBH(OAc) ₃ es triacetoxiborohidruro sódico;
	Na ₂ CO ₃ es carbonato sódico;
40	NaHCO ₃ es hidrogenocarbonato sódico;
	NaH ₂ PO ₄ es dihidrogenofosfato sódico;
	Na ₂ HPO ₄ es monohidrogenofosfato sódico;
	NaI es yoduro sódico;
	NaIO ₄ es peryodato sódico;
45	NaOAc es acetato sódico;
	NaOCl es hipoclorito sódico;
	NaOH es hidróxido sódico;
	NH ₃ es amoniaco;
	NH ₄ Cl es cloruro de amonio;
50	NH ₄ OH es hidróxido de amonio;
	NH ₄ OAc es acetato amónico;
	RMN es resonancia magnética nuclear;
	OsO ₄ es tetraóxido de osmio;
	Pd/C es paladio sobre carbono;
55	Pd(dppf)Cl ₂ es dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (CAS: 72287-26-4);
	Pd(dppf)Cl ₂ .DCM es dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II); complejo con diclorometano (CAS: 95464-05-4);
	Pd(OAc) ₂ es acetato de paladio;
	Pd(PPh ₃) ₄ es tetraquis(trifenilfosfina)paladio;
60	PMB-Cl es cloruro de (4-metoxi)bencilo;
	POCl ₃ es oxicloruro de fósforo (V);
	ppm es partes por millón;
	MPa (psi) es megapascal (libras por pulgada cuadrada);
	PTSA es ácido para-toluenosulfónico
65	PyHBr ₃ es perbromuro de bromhidrato de piridina
	PyHCl es clorhidrato de piridina
	c es cuartete;
	Tr es tiempo de retención;

Rh₂(OAc)₄ es dímero acetato de rodio (II);
 hidrato de RuCl₃ es hidrato de cloruro de rutenio (II);
 s es singlete;
 SOCl₂ es cloruro de tionilo;
 5 t es triplete;
 TBAB es bromuro de tetrabutilamonio
 TEA es trietilamina;
 TFA es ácido trifluoroacético;
 THF es tetrahidrofurano;
 10 TMSCl es clorotrimetilsilano;
 µl es microlitro;
 µmol es micromol
 XPhos Pd G2 es cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II); CAS
 1310584-14-5.

15 Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN) fueron en todos los casos consistentes con las estructuras
 propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de
 tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo s, singlete;
 d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Las siguientes abreviaturas se han usado para disolventes
 20 de RMN comunes: CD₃CN, deuterioacetoneitrilo; CDCl₃, deuterocloroformo; DMSO-d₆, deuterodimetilsulfóxido; y
 CD₃OD, deuterometanol. Cuando sea apropiado, los tautómeros pueden registrarse dentro de los datos de RMN; y
 algunos protones intercambiables pueden no ser visibles.

Los espectros de masas se registraron usando ionización por impacto de electrones (EI), ionización por
 electropulverización (IEN) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los iones observados se informan como
 EM m/z y pueden ser iones positivos del compuesto [M]⁺, compuesto más un protón [MH]⁺ o compuesto más un ion
 25 de sodio [MNa]⁺. En algunos casos, los únicos iones observados pueden ser fragmentos de iones informados como
 [MH-(fragmento perdido)]⁺. Cuando corresponde, los iones informados se asignan para isótopos de cloro (³⁵Cl y/o
³⁷Cl), bromo (⁷⁹Br y/o ⁸¹Br) y estaño (¹²⁰Sn).

En los casos en que se usó TLC, cromatografía o HPLC para purificar compuestos, un experto en la materia puede
 30 elegir cualquier disolvente apropiado o combinación de solventes para purificar el compuesto deseado. Las
 separaciones cromatográficas (excluyendo HPLC) se llevaron a cabo usando un adsorbente de gel de sílice a menos
 que se indique lo contrario.

Todas las reacciones se llevaron a cabo usando agitación continua bajo una atmósfera de nitrógeno o gas argón a
 menos que se indique lo contrario. En algunos casos, las reacciones se purgaron con gas nitrógeno o argón antes del
 35 comienzo de la reacción. En estos casos, el gas nitrógeno o argón se burbujeó a través de la fase líquida de la mezcla
 durante el tiempo especificado aproximado. Los disolventes usados fueron grados anhidros comerciales. Todos los
 materiales de partida eran productos disponibles comercialmente. En algunos casos, el número de identificación del
 Servicio de Resúmenes Químicos (CAS) se proporciona para ayudar con claridad. En algunos casos, los materiales
 de partida se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura informados, como lo indica un asterisco
 (*). Será evidente para un experto en la materia que la palabra "concentrado", como se usa en el presente documento,
 40 generalmente se refiere a la práctica de evaporación de disolvente a presión reducida, que se logra típicamente
 mediante el uso de un evaporador rotativo.

Condiciones CGEM

Columna: 12m x 0,2 mm, HP-1 Metil Siloxane, película de 0,33 µm, Flujo de columna de 1,0 ml/min.
 Procedimientos: 7,6 min: Temp. inicial del horno 105 °C; 0,1 min de espera; 30 °C/min hasta 300 °C punto final a
 45 7,6 min; o 7,6 min: Temp. inicial de horno 60 °C; 0,1 min de espera; 40 °C/min hasta 320 °C punto final a 7,6 min;
 o 5,1 min: Temp. inicial de horno 40 °C; 0,1 min de espera; 30 °C/min hasta 150 °C punto final a 5,1 min.
 Parámetros de entrada de CG: Entrada delantera, División 30:1, He, presión de 0,06 MPa, 250 °C Inyector,
 33,9 ml/min flujo total.
 MSD Tune: 230 °C Temp. de fuente, 150 °C Temp. Quad, 280 °C Aux2 Temp. volumen de inyección: 1,0 µl
 50 Componentes del sistema: Agilent 5890 GC Oven con Agilent 5973 Mass Selective Detector

Condiciones CLEM

Ácido: Waters Acquity HSS T3, 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm; Temperatura de la columna 60 °C
 Base: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,8 µm; Temperatura de la columna 60 °C Fase móvil:
 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (v/v).
 55 Fase móvil A: amoniaco al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: amoniaco al 0,1 % en acetonitrilo (v/v)
 Perfiles de gradiente: 1,5 min de ejecución: Condiciones iniciales: A-95 %:B-5 %; mantener en inicial de 0,0-
 0,1 min; Rampa lineal a A- 5 %: B-95 % sobre 0,1-1,0 min; mantener a A-5 %:B-95 % de 1,0-1,1 min; volver a las
 condiciones iniciales 1,1-1,5 min

Procedimientos de purificación (PP)

Los compuestos de los Ejemplos se purificaron de acuerdo con uno de los Procedimientos de Purificación (PP) mencionados a continuación, a menos que se describa lo contrario:

Procedimiento de purificación A: HPLC preparativa [Agella venusil ASB C18 150x21,2 mmx5 µm, de MeCN al 16 % en agua (ácido fórmico al 0,225 %) a MeCN al 36 % en agua (ácido fórmico al 0,225 %)]

Procedimiento de purificación B: HPLC preparativa usando [Phenomenex Gemini C18 250x21,2 mmx8µm o 150 mmx25 mmx5 µm; de MeCN al 16-55 % en agua (amoníaco al 0,1 %) a MeCN al 36-60 % en agua (amoníaco al 0,1 %)]

Procedimiento de purificación C: [YMC -Actus Triart C18 150x30 µm, de MeCN al 24 % en agua (amoníaco al 0,1 %) a MeCN al 44 % en agua (amoníaco al 0,1 %)]

Procedimiento de purificación D: HPLC preparativa usando [Phenomenex Gemini C18 250x21,2 mmx8 µm, de MeCN al 25 % en agua (amoníaco pH=10) a MeCN al 45 % en agua (amoníaco pH=10)] seguido de cromatografía quiral usando AS 250x25 mm I.D. columna de 20 µM, con CO₂ supercrítico: EtOH o IPA (amoníaco acuoso al 0,05 %) 70:30 a 50-80 ml/min

Procedimiento de purificación E: HPLC preparativa usando [Phenomenex Gemini C18 250x21,2 mmx8 µm, de MeCN al 25 % en agua (amoníaco al 0,225 %) a MeCN al 45 % en agua (amoníaco al 0,225 %) seguido de cromatografía quiral usando columna AD 250 mmx30 mmx20 µm con fase móvil A: CO₂ supercrítico y fase móvil B MeOH con amoníaco al 0,1 % A:B 50:50 a 180 ml/min

Procedimiento de purificación F: Cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 100 % a MeOH al 12 % con NH₄OH al 1 %.

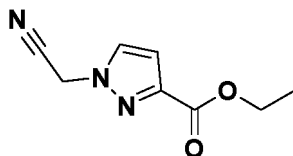
Procedimiento de purificación G: Cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 97:2:1 de DCM:MeOH:NH₃ seguido por HPLC preparativa.

Procedimiento de purificación H: HPLC preparativa usando Columna: Waters XBridge C18 19 mmx100 mm, 5 µ; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); de B al 5-20 % a B al 40-100 % a un caudal de 25 ml/min.

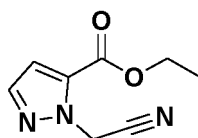
Procedimiento de purificación I: HPLC preparativa usando Columna: Waters Sunfire C18 19 mmx100 mm, 5 µ; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); de B al 20 % a B al 40 % a 6,75 minutos, después a B al 100 % a 7 minutos a un caudal de 30 ml/min.

Rotación específica

Las rotaciones específicas basadas en la ecuación $[\alpha] = (100 \alpha)/(l c)$ y se informan como números sin unidades donde la concentración c está en g/100 ml y la longitud de la ruta l está en decímetros. Las unidades de la rotación específica, (deg ml)/(g dm), están implícitas y no se incluyen con el valor informado.

Preparación 1**1-(Cianometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo**

y

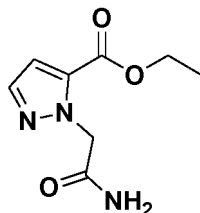
1-(Cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una suspensión de Cs₂CO₃ (2100 g, 6,44 mol) en DMF (12 l), se le añadió 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (750 g, 5,36 mol), seguido de 2-cloroacetronitrilo (450 g, 5,96 mol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. La reacción se vertió en agua (12 l) y se extrajo con EtOAc (5 x 5 l). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (2 x 5 l), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar 1-(cianometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (398 g, 39%) en forma de un aceite de color amarillo y 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (680 g). El 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo se disolvió en MTBE (15 l) y se lavó con salmuera (3x5 l), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (489 g, 51%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,29 (c, 2 H), 1,29 (t, 3 H).

CLEM m/z =180,1 [MH]⁺

Preparación 2

1-(2-Amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



5 Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

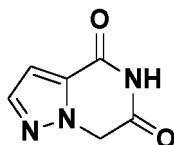
A una solución de 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**Preparación 1**, 235,5 g, 1,32 mol) en TFA (1,2 l), se le añadió H₂SO₄ conc. (377 ml, 7,04 mol) a aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h antes de combinarse con la reacción paralela y se concentró para retirar la mayoría del TFA. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (5 l) y se extrajo con EtOAc (5 l). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (10 x 5 l) y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (2 x 10 l), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (477 g, 92 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 5,90 (s a, 1 H), 5,71 (s a, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,35 (c, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

15 CLEM m/z = 198,2 [MH]⁺

Preparación 3

Pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona



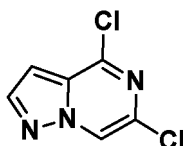
20 A una solución de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**Preparación 2**, 466 g, 2,17 mol) en EtOH (56 l), se le añadió NaOtBu (498 g, 5,20 mol) en THF (4 l) a aproximadamente 25 °C. Se desarrolló una suspensión de color blanco durante la adición y después, la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25 °C y se acidificó a aproximadamente pH 6 con HCl ac. 12 M (500 ml), dando como resultado la formación de una suspensión de color blanco. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (mezclado con cloruro sódico) en forma de un sólido de color amarillo (783 g). Este se usó sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H).

CLEM m/z =152,1 [MH]⁺

Preparación 4

4,6-Dicloropirazolo[1,5-a]pirazina



30

Se realizaron tres reacciones idénticas en paralelo.

Se añadió pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona (**Preparación 3**, 278 g, 1,14 mol) a POCl₃ (1,84 kg, 12 mol) a aproximadamente 25 °C, seguido de PyHCl (131 g, 1,14 mol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 16 h. Las reacciones se enfriaron a aproximadamente 25 °C y se concentraron para retirar la mayoría del POCl₃. Cada residuo se diluyó con EtOAc (2 l) y los tres extractos de EtOAc se combinaron y se vertieron NaH₂PO₄ ac. 1 M (7,5 l) a aproximadamente 25 °C y se filtraron a través de una capa de Celite®. La torta de

35

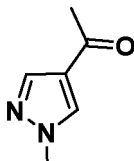
filtro se lavó con EtOAc (3 x 2 l) y todos los filtrados se combinaron y se separaron de la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con MTBE (10 l). Los extractos de EtOAc y MTBE combinados, se lavaron con salmuera (2x5 l), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía y el producto se trituró con éter de petróleo (300 ml) y se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 g, 22 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H).

CLEM m/z = 189,8 $[\text{MH}]^+$ (isótopo ^{37}Cl)

Preparación 5

1-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona



Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

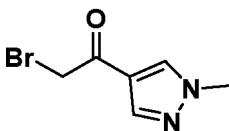
A una mezcla de 1-metilpirazol (750 g, 9,16 mol) y anhídrido acético (1,7 kg, 16,67 mol), se le añadió H_2SO_4 concentrado (75 g, 0,75 mol) a aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 3 h. Después de un periodo de refrigeración, las dos mezclas se combinaron, se vertieron en agua enfriada con hielo (15 l), se ajustaron a aproximadamente pH 10 con NaOH ac. al 20 % y se extrajo con DCM (4x10 l). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1240 g, 72 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,86 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

CGEM m/z = 109,0 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$

Preparación 6

2-Bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona



Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

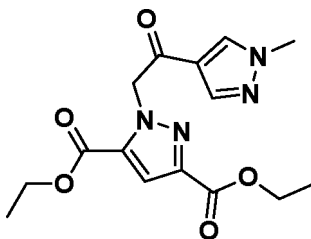
A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (**Preparación 5**, 620 g, 5 mol) en DCM (12 l) y etanol (3 l), se le añadió PyHBr_3 (1,6 kg, 5 mol) a aproximadamente 15 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 18 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron, se inactivaron con agua (10 l), se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (4x10 l). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para retirar aproximadamente 69 l de disolvente. El residuo se diluyó con éter de petróleo (5 l), se agitó a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 30 min y la mezcla se filtró. El precipitado se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,73 kg, 85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

CLEM m/z = 203,1 $[\text{MH}]^+$ (isótopo ^{79}Br)

Preparación 7

1-(2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo



Se realizaron dos reacciones en paralelo.

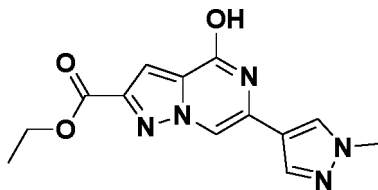
A una mezcla de 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (**Preparación 6**; 500 g, 2,46 mol) y dietil-1H-pirazol-3,5-

dicarboxilato (580 g, 2,73 mol) en DMF (8 l), se le añadió Cs₂CO₃ (1050 g, 3,23 mol) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 18 h, las dos mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con agua (10 l) y se extrajeron con DCM (3x10 l). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,53 kg, 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 4,45 (c, 2 H), 4,32 (c, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 1,44 (t, 3 H), 1,36 (t, 3 H).
CLEM m/z = 335,0 [MH]⁺

Preparación 8

10 4-Hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



Se realizaron tres reacciones idénticas en paralelo.

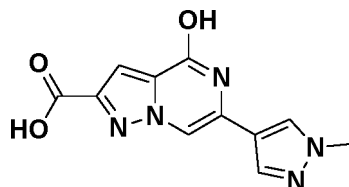
A una solución de 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (**Preparación 7**; 510 g, 1,52 mol) en etanol (6 l), se le añadió NH₄OAc (352 g, 4,57 mol) a aproximadamente 20 °C. La mezcla se calentó en un autoclave a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 24 h. Las mezclas de reacción se enfriaron a aproximadamente 50 °C y se combinaron y se filtraron. El precipitado se secó para proporcionar el compuesto del título (1090 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,35 (s a, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,34 (c, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H).

CLEM m/z = 288,0 [MH]⁺

Preparación 9

Ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



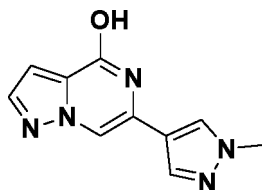
Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

A una suspensión de 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (**Preparación 8**, 545 g, 1,9 mol) en MeOH (10 l), se le añadió NaOH ac. 1 M (5,75 l) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 30 min, la suspensión se volvió una solución transparente y la agitación se continuó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. Las mezclas de reacción se ajustaron a aproximadamente pH 2 con HCl ac. 12 M (650 ml), se combinaron y se concentraron para retirar la mayoría del MeOH. El residuo se filtró y el precipitado se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1040 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,25 (s a, 1 H), 11,67 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

CLEM m/z = 260,0 [MH]⁺

Preparación 10

35 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol



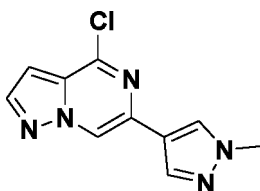
Se realizaron cinco reacciones en paralelo.

Se añadió en porciones ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 9**, 85 g, 0,328 mol) para precalentar sulfolano (800 ml) a aproximadamente 280 °C. Las cinco mezclas de reacción se agitaron a aproximadamente 280 °C durante aproximadamente 2 h, se enfriaron a aproximadamente 25 °C y se agitaron durante aproximadamente 18 h. Las mezclas de reacción se combinaron y la mezcla se purificó por

5 cromatografía eluyendo con éter de petróleo-EtOAc (10:1 a 0:1), seguido de DCM- MeOH (10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (490 g, 75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).
 CLEM m/z = 216,0 [MH]⁺

10 Preparación 11

4-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



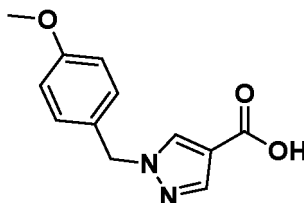
Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

15 A una suspensión de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (**Preparación 10**, 307 g, 1,43 mol) en MeCN (7,5 l), se le añadió POCl₃ (2006 g, 13 mol) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 48 h. Las mezclas de reacción se combinaron y se filtraron. El precipitado se lavó con EtOAc y se secó al vacío. El precipitado seco se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido de color amarillo que se disolvió en DCM (15 l) y se lavó con NaHCO₃ ac. 1 M (5 l). El DCM concentrado para retirar aproximadamente

20 13 l de disolvente y el residuo se diluyó MTBE (2 l) y éter de petróleo (2 l). La mezcla se filtró y el precipitado se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (385 g, 58 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,22 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).
 CLEM m/z = 233,8 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Preparación 12

Ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



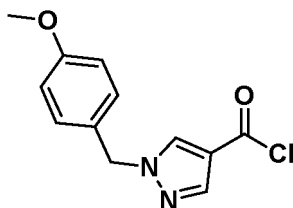
25 Parte 1: Se realizaron tres reacciones idénticas en paralelo.
 A una solución agitada de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (16 g, 110 mmol) en MeCN (160 ml), se le añadieron PMB-Cl (85,8 g, 548 mmol) y K₂CO₃ (23,7 g, 171 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 18 h. Los tres lotes se enfriaron, se combinaron y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

Parte 2: Se realizaron tres reacciones idénticas en paralelo.

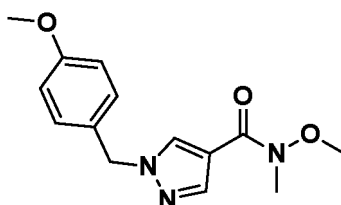
35 A una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en bruto (**Parte 1**, 50,0 g, 96 mmol) en THF (150 ml) y MeOH (150 ml), se le añadió una solución de LiOH (10 g, 238 mmol) en agua (75 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 18 h. Los tres lotes se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se diluyó con agua (800 ml) y MeOH (150 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos de EtOAc se descargaron y la solución acuosa se acidificó a aproximadamente pH 2 con HCl ac. 6 M y se extrajo con EtOAc (2 x 800 ml). Los extractos EtOAc combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33,0 g, 83 % durante las dos etapas).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,34 (s a, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,89 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

Preparación 13

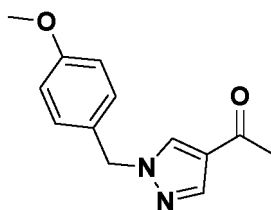
Cloruro de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carbonilo

5 Una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (**Preparación 12**, 25,0 g, 110 mmol) en SOCl_2 (40 ml) se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 5 h. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (27,0 g, 100 %) que se usó sin purificación adicional o caracterización.

Preparación 14**N-Metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida**

10 A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (26,3 g, 269 mmol) y TEA (131,0 g, 1,29 mol) en DCM (200 ml), se le añadió lentamente una solución de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carbonilo (**Preparación 13**, 27,0 g, 108 mmol) en DCM (50 ml). Después de que la adición se completase, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 h. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y agua (300 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (20,0 g, 67 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 6,89 (d, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H).
CLEM m/z = 275,0 $[\text{MH}]^+$

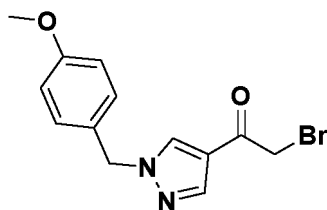
Preparación 15**1-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona**

Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

A una solución de N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (**Preparación 14**, 10,0 g, 36,3 mmol) en THF (120 ml), se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (24,2 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 25 °C y se agitó durante 25 aproximadamente 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl ac. saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Los residuos concentrados entre ambos experimentos se combinaron y se purificaron por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 60 %) en forma de un sólido de color pardo.

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,47 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).
CLEM m/z = 231,7 $[\text{MH}]^+$

Preparación 16**2-Bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona**



Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

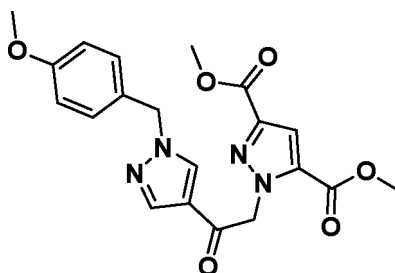
A una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (**Preparación 15**, 8,0 g, 34,7 mmol) en DCM (96 ml) y EtOH (24 ml), se le añadió PyHBr₃ (13,3 g, 41,7 mmol) a aproximadamente 20 °C. Las mezclas de reacción se mantuvieron a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 18 h y se inactivaron con agua (100 ml) antes de combinarse y se extrajeron con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido de color amarillo. Este se trituró con MTBE (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (15,0 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se obtuvo una muestra adicional (5,0 g, 23 %) de producto ligeramente impuro en forma de un sólido de color amarillo por concentración de los licores de trituración.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H).

CLEM m/z = 333,0 [MNa]⁺ (isótopo ⁸¹Br)

Preparación 17

15 1-(2-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo



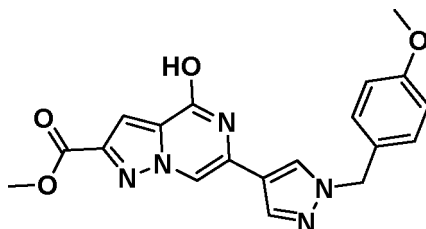
A una mezcla de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1 g, 5 mmol) y 2-bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (**Preparación 16**, 2,18 g, 7,06 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió Cs₂CO₃ (2,3 g, 7,06 mmol) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 2 días, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se lavó una vez con NH₄Cl ac. saturado. El DCM se concentró y el residuo se purificó por cromatografía. El producto se agitó en EtOAc (20 ml) a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. El sólido formado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 60 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 5,80 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H).

CLEM m/z = 413,1 [MH]⁺

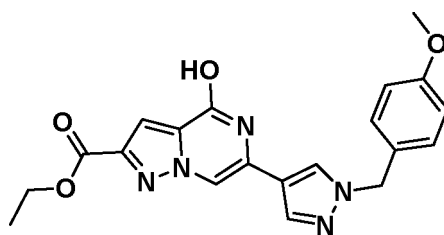
Preparación 18

4-Hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de metilo



y

30 4-Hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



Se realizaron seis reacciones idénticas en paralelo.

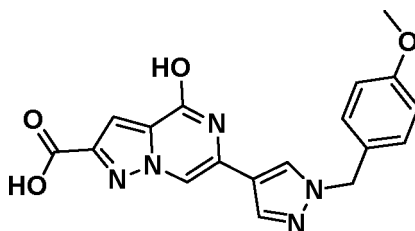
A cada uno de los seis viales se le añadieron 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (**Preparación 17**, 300 mg, 0,73 mmol), NH_4OAc (336 mg, 4,37 mmol) y EtOH (6 ml). Las mezclas se calentaron con irradiación con microondas a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 2 h, después se enfrió a aproximadamente 20 °C, se agitó durante aproximadamente 1 h y se filtró. Los sólidos combinados se secaron para proporcionar una mezcla de ambos compuestos del título que se usaron sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,61 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,65 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H). Este es el éster metílico que era el componente principal.

CLEM m/z = 380,1 $[\text{MH}]^+$, 394,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 19

Ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



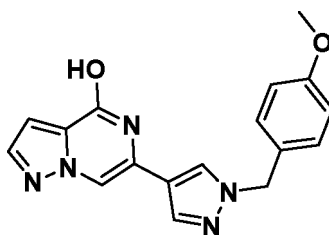
A una solución de la mezcla de 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de metilo y 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (**Preparación 18**, 524 mg, aproximadamente 1,38 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaOH ac. 1 M (4,83 ml). La mezcla se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h antes de añadirse NaOH ac. 1 M adicional (1,38 ml). La mezcla se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 24 horas más. El MeOH se evaporó y el residuo se diluyó con agua (2 ml) y se agitó a aproximadamente 40 °C hasta que se disolvió todo el sólido. La solución se acidificó con HCl ac. 12 M y se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 10 min. El precipitado resultante se filtró y el precipitado se lavó con agua. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (487 mg, 96 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,65 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,25-7,32 (m, 4 H), 6,95 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).

CLEM m/z = 366,0 $[\text{MH}]^+$

Preparación 20

6-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol



Se realizaron tres reacciones en paralelo.

Muestra 1:

Se calentó ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 19**, 40 mg, 0,11 mmol) a aproximadamente 350 °C durante aproximadamente 10 segundos hasta que el sólido de color blanquecino se derritió y se convirtió en un líquido de color pardo oscuro.

Muestra 2:

Se calentó ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 19**, 120 mg, 0,33 mmol) a aproximadamente 350 °C durante aproximadamente 15 segundos hasta que el sólido de color blanquecino se derritió y se convirtió en un líquido de color pardo oscuro.

5 Muestra 3:

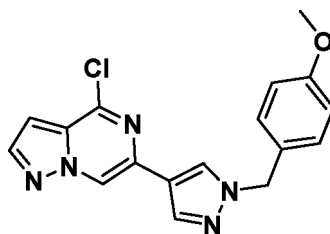
Se calentó ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 19**, 310 mg, 0,85 mmol) a aproximadamente 350 °C durante aproximadamente 15 segundos hasta que el sólido de color blanquecino se derritió y se convirtió en un líquido de color pardo oscuro.

10 Se enfriaron tres lotes, se combinaron y se concentraron dos veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,43 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 6,99 (d, 1 H), 6,94 (d, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).
CLEM m/z = 322,1 [MH]⁺

Preparación 21

15 **4-Cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina**

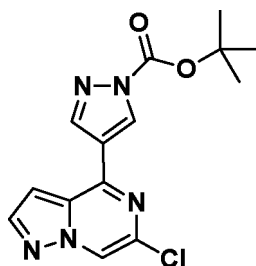


20 Se calentaron 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (Preparación 20, 390 mg, 1,21 mmol), Py-HCl (143 mg, 1,21 mmol) y POCl₃ (10 ml) a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución ac. de NaH₂PO₄ para mantener a aproximadamente pH 4. La solución resultante se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 10 min y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (300 mg, 72 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,22 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 2,15 (s, 3 H).
CLEM m/z = 340,0 [MH]⁺

Preparación 22

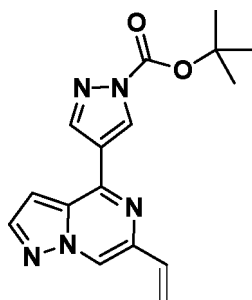
4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 Una solución de 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 4**, 700 mg, 3,72 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1100 mg, 3,72 mmol), K₃PO₄ ac. 2 M (3 ml, 6 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min. A esto se le añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (96,1 mg, 0,19 mmol) y la reacción se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. El disolvente se concentró para proporcionar un residuo de color ámbar que se recogió en DCM y se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (m, 1 H), 8,44 (m, 3 H), 8,14 (s, 1 H), 1,60 (s, 9 H).
35 CLEM m/z = 220,1 [MH-BOC]⁺

Preparación 23

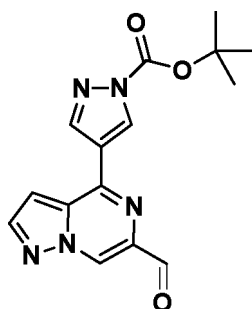
4-(6-Vinilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 Una solución de 4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación **22**, 700 mg, 2,19 mmol) y tributil(vinil)estannano (694 mg, 2,19 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min seguido de la adición de XPhos Pd G2 (344 mg, 0,44 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (449 mg, 66 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,43 (dd, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 1,74 (s, 9 H).
 CLEM m/z = 312,3 [MH]⁺

10 Preparación 24

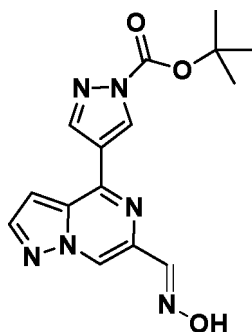
4-(6-Formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 Una solución de 4-(6-vinilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 23**; 446 mg, 1,43 mmol) y 2,6-lutidina (767 mg, 7,16 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se enfrió a aproximadamente 0 °C, y se añadieron NaHCO₃ (1530 mg, 7,16 mmol) y una solución ac. al 4 % de OsO₄ (0,54 ml). La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 3 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con éter. El 1,4-dioxano combinado y éter se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (289 mg, 65 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,20 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 1,73 (s, 9 H).
 CLEM m/z = 314,2 [MH]⁺

Preparación 25

(E)-4-(6-((Hidroxiimino)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



25 Se añadió HCl hidroxilamina (112 mg, 1,58 mmol) a una mezcla de 4-(6-formilpirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 24**, 450 mg, 1,44 mmol) y Na₂CO₃ (196 mg, 1,58 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla se concentró, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min antes de que el sólido se filtrara y se secó para

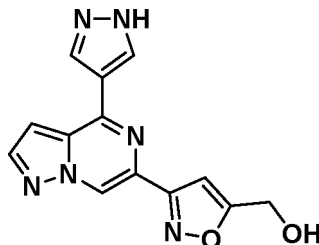
producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (325 mg, 69 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,46 (s a, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 1,73 (s, 9 H).

CLEM m/z = 329,2 [MH]⁺

5 Preparación 26

(3-(4-(1H-Pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)isoxazol-5-il)metanol

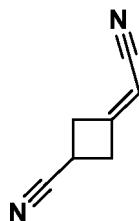


10 Se añadió gota a gota hipoclorito sódico (aproximadamente del 12 % al 15 %, 0,19 ml aproximadamente 3,0 mmol) a una solución de (E)-4-(6-((hidroxiimino)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 25**, 200 mg, 0,61 mmol) y propargil alcohol (171 mg, 3,05 mmol) en DCM (5 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. El sólido resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 67 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 9,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 7,50(d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,57 - 4,75 (m, 2 H). CLEM m/z = 283,1 [MH]⁺

15 Preparación 27

3-(Cianometileno)ciclobutano-1-carbonitrilo



20 Una solución de 3-oxociclobutano-1-carbonitrilo* (CAS: 20249-16-5, 14,5 g, 152 mmol) en THF (250 ml) se añadió a una mezcla de (EtO)₂P(O)CH₂CN (31,1 g, 175 mmol), LiBr (19,9 g, 229 mmol) y TEA (30,9 g, 305 mmol) en THF (300 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 16 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (16,01 g, 89 %).

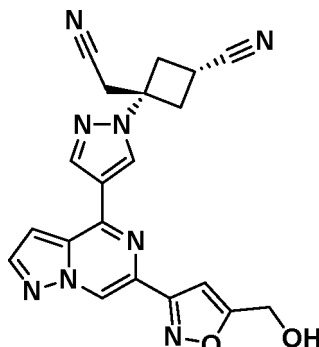
*Véase Synthetic Communications 2005, 35, 657 - 662.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 5,38 (s, 1 H), 3,30 - 3,43 (m, 2 H), 3,16 - 3,30 (m, 3 H).

25 CLEM m/z = 119,1 [MH]⁺

Ejemplo 1

(1s,3s)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero cis)

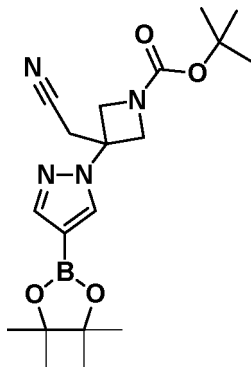


30 Se añadió DBU (89,0 mg, 0,58 mmol) a una solución de (3-(4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)isoxazol-5-

il)metanol (**Preparación 26**; 55,0 mg, 0,19 mmol) y 3-(cianometileno)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 27**; 23,0 mg, 0,19 mmol) en MeCN (4 ml). La reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (5 ml) y NaH₂PO₄ ac. 1 M (5 ml). El EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó cromatografía, proporcionó el compuesto del título (5 mg, 6 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,26 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 5,55 (s a, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,60 (m, 3 H), 3,42 - 3,45 (m, 2 H), 2,78 - 2,83 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 401,4 [MH]⁺

Preparación 28

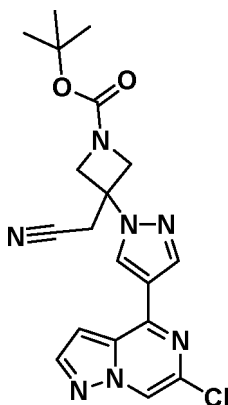
10 **3-(Cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo**



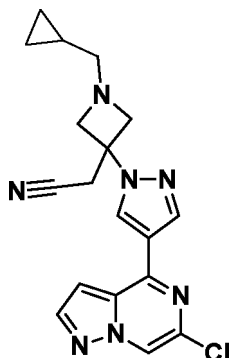
15 A una solución de 3-(cianometileno)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS 1153949-11-1, 7,00 g, 36,1 mmol) en MeCN (100 ml), se le añadió pinacol éster del ácido 4-pirazoleborónico (7,71 g, 39,7 mmol) y DBU (2,75 g, 18,0 mmol) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 18 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 g, 78 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,32 (s, 12 H).
 CL-EM m/z = 333,0 [MH-C₄H₈]⁺

Preparación 29

20 **3-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo**



25 A una solución de 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 28**, 362 mg, 0,93 mmol) y 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 4**; 167 mg, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadió K₃PO₄ ac. 2 M (1,40 ml) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se purgó con argón durante aproximadamente 2 min y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (94,3 mg, 0,184 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (295 mg, 75 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,54 (d, 2 H), 4,31 (d, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).
 CLEM m/z = 358,1 [MH-C₄H₈]⁺

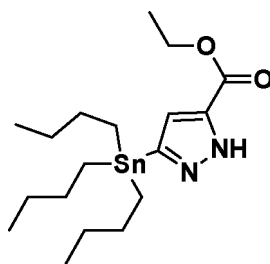
Preparación 30**2-(3-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)acetonitrilo**

Parte 1

- 5 A una solución de 3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 29**, 0,56 g, 1,35 mmol) en DCM (13,5 ml), se le añadió TFA (7 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 4 h, la mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (578 mg, aproximadamente 100 %) que se usó sin purificación adicional.

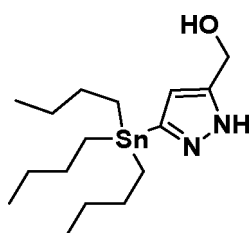
10 Parte 2

- A una solución de 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (**Parte 1**, 1,35 mmol) y bromometilciclopropano (365 mg, 2,71 mmol) en DMF (13,5 ml), se le añadió TEA (548 mg, 5,41 mmol) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 14 h. La solución enfriada se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (314 mg, 63 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 2 H), 3,59 (d, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,45 (d, 2 H), 0,77 - 0,87 (m, 1 H), 0,48 - 0,55 (m, 2 H), 0,14 (c, 2 H).
 CLEM m/z = 367,9 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

20 **Preparación 31****3-(Tributilestannil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

- Se añadió etiltributilestannano (50 g, 158 mmol) a una solución de etildiazoacetato (19,9 g, 175 mmol) en tolueno (500 ml) a aproximadamente 25 °C. La solución se calentó durante aproximadamente 16 h a aproximadamente 100 °C, después se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (110 g). Este se combinó con el producto en bruto de una reacción equivalente llevada a cabo con etiltributilestannano (22 g, 70 mmol) y etildiazoacetato (8,76 g, 77 mmol) y los residuos combinados se purificaron por cromatografía en columna sobre alumina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (42 g, 61 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,28 (s a, 1 H), 6,84 - 6,99 (m, 1 H), 4,41 (c, 2 H), 1,47 - 1,67 (m, 6 H), 1,41 (t, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 6 H), 1,04 - 1,24 (m, 6 H), 0,90 (t, 9 H).
 CLEM m/z 431,2 [MH]⁺ (isótopo ¹²⁰Sn).

Preparación 32**(3-(Tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol**



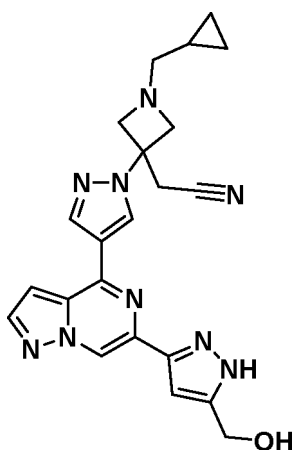
Se añadió etil 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-carboxilato (**Preparación 31**, 6000 mg, 13,98 mmol) en THF (200 ml) a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (3108 mg, 83,9 mmol) en THF (200 ml) a aproximadamente -10 °C. Después de aproximadamente 4 h, la mezcla se inactivó con decahidrato de Na₂SO₄ a aproximadamente -10 °C hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (500 ml) y DCM (5 x 500 ml). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4460 mg, 82 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,35 (s a, 1 H), 6,28-6,43 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 6 H), 1,29 - 1,39 (m, 6 H), 1,08-1,15 (m, 6 H), 0,87 - 0,93 (m, 9 H).

CLEM m/z = 388,9 [MH]⁺ (isótopo ¹²⁰Sn)

Ejemplo 2

2-(1-(Ciclopropilmetil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo



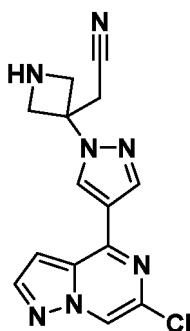
A una solución de 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)acetonitrilo (**Preparación 30**, 204 mg, 0,55 mmol) y 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Preparación 32**, 215 mg, 0,55 mmol), se le añadió XPhos Pd G2 (43,6 mg, 0,055 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se combinó con el residuo de una reacción equivalente usando 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)acetonitrilo (**Preparación 30**, 110 mg, 0,27 mmol) y 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Preparación 32**, 105 mg, 0,27 mmol). Los residuos combinados se purificaron por HPLC para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 31 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1 H), 8,64 - 8,69 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,80 (d, 2 H), 3,62 (d, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,44 (d, 2 H), 0,76 - 0,86 (m, 1 H), 0,46 - 0,53 (m, 2 H), 0,10-0,16 (m, 2 H).

CLEM m/z 430,1 [MH]⁺

Preparación 33

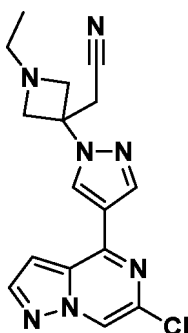
2-(3-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo



5 A una solución de 3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 29**, 485 mg, 1,17 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió TFA (6 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 4 h. La solución se concentró. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 9 con NH₄OH conc. (aproximadamente 0,5 ml) y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (30 ml). La solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 81 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,91 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 4,90 (d, 2 H), 4,66 (d, 2 H), 3,72 (s, 2 H).
 CLEM m/z 313,9 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Preparación 34

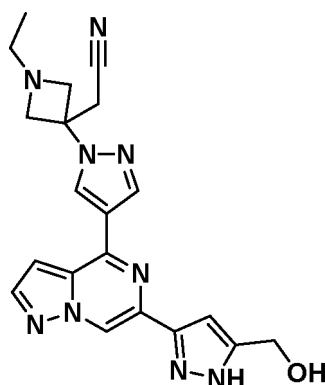
2-(3-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-etilazetidín-3-il)acetonitrilo



15 Se añadieron acetato sódico (314 mg, 3,82 mmol) y acetaldehído (842 mg, 19,1 mmol) a una solución de 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (**Preparación 33**, 120 mg, 0,38 mmol) en MeOH (6 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 4 h. Después, se añadió NaBH(OAc)₃ (243 mg, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h más a aproximadamente 25 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (115 mg, 88 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 3,79 (d, 2 H), 3,59 (d, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,65 (c, 2 H), 1,06 (t, 3 H).
 CLEM m/z = 342,1 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Ejemplo 3

25 **2-(1-Etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo**



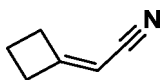
A una solución de 2-(3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-etilazetidín-3-il)acetonitrilo (**Preparación 34**, 100 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Preparación 32**, 136 mg, 0,35 mmol) y XPhos Pd G2 (23,0 mg, 0,029 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía. El producto se purificó adicionalmente por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (59 mg, 46 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,21 (s, 0,5 H), 12,93 (s, 0,5 H), 9,23 (s, 0,5 H), 9,07 (s, 1 H), 8,6 - 8,89 (m, 1 H), 8,69 (s, 0,5 H), 8,47 (s, 0,5 H), 8,26 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 6,9 - 6,94 (m, 1 H), 5,35 (s, 0,5 H), 5,35 (s, 0,5 H), 4,50 - 4,57 (m, 2 H), 3,68 - 3,71 (m, 2 H), 3,57 - 3,54 (m, 4 H), 3,17 - 3,16 (m, 0,5 H), 2,57 - 2,54 (m, 2 H), 0,96 - 0,93 (m, 3 H). Este espectro fue consistente con la presencia de tautómeros distinguibles.

CLEM m/z = 404,3 [MH]⁺

Preparación 35

2-Ciclobutilidenoacetonitrilo

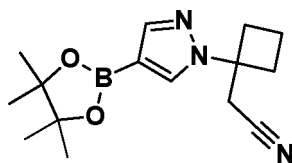


Una mezcla de (EtO)₂P(O)CH₂CN (4,48 g, 25,2 mmol), LiBr (1,96 g, 22,6 mmol) y TEA (2,28 g, 22,6 mmol) en THF seco (40 ml) se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 h. A esto se le añadió una solución de ciclobutanona (1,58 g, 22,6 mmol) en THF (5 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,2 g, 57 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,11 (quint.), 2,93 - 3,05 (m), 2,82 - 2,92 (m), 2,04 - 2,17 (m).

Preparación 36

2-(1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo



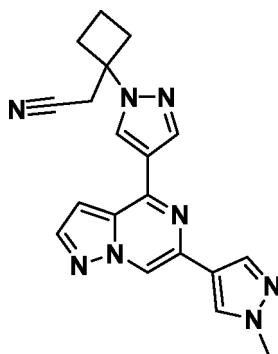
A una mezcla de 2-ciclobutilidenoacetonitrilo (**Preparación 35**, 200 mg, 2,15 mmol) y pinacol éster del ácido 4-pirazoleborónico (458 mg, 2,36 mmol) en MeCN (15 ml), se le añadió DBU (981 mg, 6,44 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h y después se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg, 24 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: m 7,89 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H), 2,45 - 2,55 (m, 2 H), 2,01 - 2,10 (m, 2H), 1,33 (s, 12 H).

CLEM m/z = 287,9 [MH]⁺

Ejemplo 4

2-(1-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo



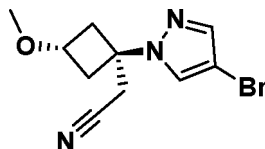
A una mezcla de 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo (**Preparación 36**, 129 mg, 0,45 mmol) y 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 11**, 100 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (4,3 ml), se le añadieron K_3PO_4 ac. 2 M (0,85 ml) y $PdCl_2(dppf)$ (15,7 mg, 0,021 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 1 min y se agitó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se combinó con una reacción equivalente realizada usando 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo (**Preparación 36**, 20 mg, 0,07 mmol) y 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 11**, 19. mg, 0,083 mmol), K_3PO_4 ac. 2 M (0,14 ml) y $PdCl_2(dppf)$ (2,5 mg, 0,0035 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Las mezclas de reacción combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía. El compuesto se purificó adicionalmente por para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 12 %).

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,68 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,35 - 3,39 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 2,54 (ddd, 2 H), 2,05 - 2,21 (m, 2 H).

CLEM m/z = 358,9 $[MH]^+$

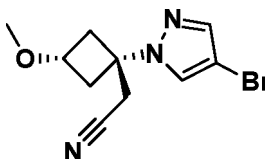
Preparación 37

2-((1r,3s)-1-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo (isómero trans)



y

2-((1s,3r)-1-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo (isómero cis).



Se añadió DBU (4,25 ml, 28,4 mmol) a una solución de 2-(3-metoxiciclobutilideno)acetoniitrilo (**Preparación 90**, 3,50 g, 28,4 mmol) y 4-bromopirazol (4,18 g, 28,4 mmol) en MeCN (80 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 18 h, la mezcla se vertió en NaH_2PO_4 (17,04 g, 142 mmol) en agua y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos de EtOAc combinados se concentraron. El 4-bromopirazol en exceso se retiró por cromatografía eluyendo con éter:heptano para proporcionar 2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo en forma de un sólido de color blanco (isómero trans, 2,19 g, 28 %)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,62 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,99 (tt, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,12 (s, 2 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 2,44-2,51 (m, 2 H).

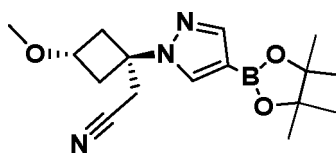
CLEM m/z = 270,0 $[MH]^+$ (isótopo ^{79}Br)

y 2-((1s,3r)-1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo en forma de un aceite incoloro (isómero cis, 5,00 g, 65 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,60 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,00 (quint., 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 2 H), 2,56-2,67 (m, 2 H).

CLEM m/z = 270,0 $[MH]^+$ (isótopo ^{79}Br)

Preparación 38

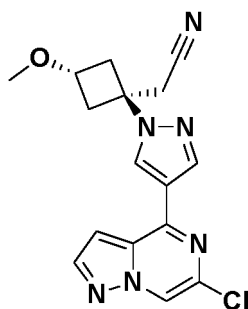
2-((1r,3s)-3-Metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo.



- Una mezcla de 2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 37**, isómero trans, 3399 mg, 12,58 mmol), bis(pinacolato)diboro (3510 mg, 13,8 mmol) y acetato potásico (3700 mg, 37,7 mmol) en 1,4-dioxano (33 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, seguido de la adición de XPhos Pd G2 (1980 mg, 2,52 mmol) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido. A este sólido se le añadieron EtOAc (10 ml) y heptano (40 ml) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 30 min. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,95 g, 49 %).
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 3,98 (tt, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H), 1,31 (s, 12 H).
CLEM m/z = 318,0 [MH]⁺

Preparación 39

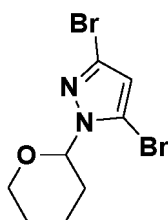
2-((1r,3s)-1-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo



- 15 Una solución de 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 38**, 1950 mg, 6,15 mmol), 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 4**, 1160 mg, 6,15 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (9,22 ml) en 1,4-dioxano (25 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min seguido de la adición de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (157 mg, 0,31 mmol) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de EtOAc y DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar un sólido que se recrystalizó en una mezcla caliente (aproximadamente 40 °C) de DCM y heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,12 g, 53 %). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar compuesto del título adicional (1,01 g, 47 %).
- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: m 8,39 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,09 - 3,17 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H).
CLEM m/z = 343,1 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Preparación 40

3,5-Dibromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

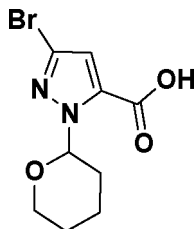


- 30 A una solución de 3,5-dibromopirazol* (CAS: 67460-86-0, 18,0 g, 79,7 mmol) y DHP (30 ml), se le añadió CF₃COOH (73 mg, 0,64 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 12 h. La reacción se interrumpió con NaOH (96 mg, 2,4 mmol) y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (11,5 g, 46 %).
- 35 *Véase: Justus Liebigs Annalen der Chemie 1959, 625, 55 - 65.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,35 (s, 1 H), 5,42 (d, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,11 (m, 1

H), 1,90 (m, 1 H), 1,62- 1,77 (m, 3 H).
 CLEM m/z = 226,7 [MH-THP]⁺ (⁷⁹Br, isótopo ⁸¹ Br)

Preparación 41

Ácido 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico



5

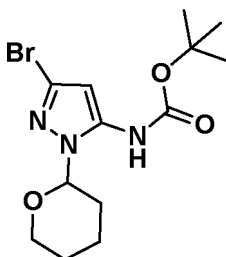
Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 15,8 ml, 39,5 mmol) a una solución de 3,5-dibromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 40**, 9,4 g, 30,0 mmol) en THF (87 ml) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se mantuvo a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 2 h. Se añadió gota a gota una solución de CO₂ (preparada burbujeando CO₂ en THF anhidro (100 ml) durante 20 min a aproximadamente -70 °C y agitándose a esa temperatura durante aproximadamente 1,5 h) mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de aproximadamente -65 °C. Después, la mezcla se agitó a aproximadamente -70 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se ajustó a aproximadamente pH 4 con HCl ac. 1 M a aproximadamente 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g, 60 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,99 (s, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,49 - 3,66 (m, 2 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H).

10

15

Preparación 42

(3-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



20

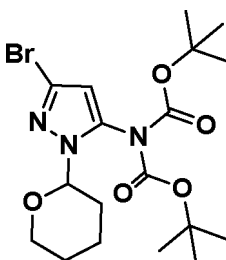
Se añadió difenilfosforil azida (10 g, 36,4 mmol) a una solución de ácido 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- 1H-pirazol-5-carboxílico (**Preparación 41**, 5 g, 18,17 mmol) y DIPEA (6,4 ml, 37,0 mmol) en t-butanol (60,6 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 30 min, y después se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (3,36 g, 53 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,64 (s a, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,75 (dd, 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,48 - 1,53 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).
 CLEM m/z = 367,9 [MNa]⁺ (isótopo ⁷⁹Br)

25

30

Preparación 43

3-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(diBoc)-amino-1H-pirazol



Se añadió DMAP (27 mg, 0,22 mmol) a una solución de (3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-

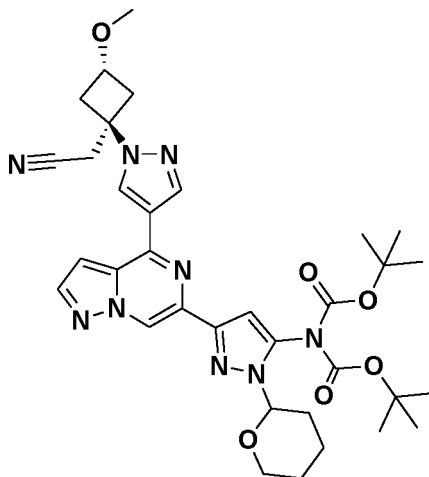
il)carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 42**, 390 mg, 1,13 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (492 mg, 2,25 mmol) y TEA (0,47 ml, 3,38 mmol) en DCM (4 ml) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 18 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 89 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,42 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 3 H), 1,48 (s, 18 H).

CLEM m/z = 467,9 [MNa]⁺ (isótopo ⁷⁹Br)

Preparación 44

2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-(DiBoc)-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo



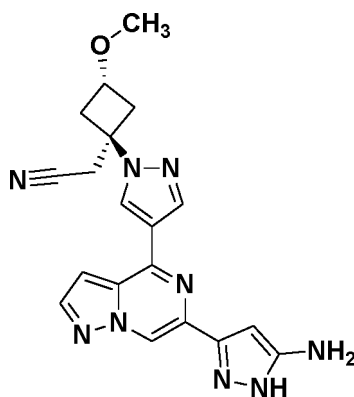
Una mezcla de KOAc (110 mg, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (164 mg, 0,64 mmol), 3-bromo-1-(tetrahidro- 2H-piran-2-il)-5-(diBoc)-amino-1H-pirazol (**Preparación 43**, 191 mg, 0,43 mmol) y XPhos Pd G2 (55 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3,5 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 25 °C y se añadió 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 39**, 68 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno antes de que se añadieran K₃PO₄ ac. 2 M (0,53 ml, 1,06 mmol) y XPhos Pd G2 (55 mg, 0,07 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 3 h. La reacción se interrumpió con salmuera y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (91 mg, 32 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,08 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 3,64 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 2,17 - 2,25 (m, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,58 - 1,82 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H).

CLEM m/z = 674,5 [MH]⁺

Preparación 45

2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo



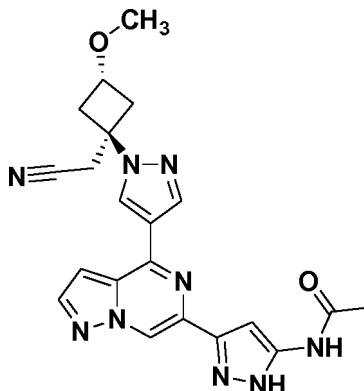
Se añadió TFA (2 ml) a 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-(diBoc)-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)-acetonitrilo (**Preparación 44**, 91 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (1 ml) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla se concentró. Se añadió DCM, seguido

de NaHCO₃ ac. saturado hasta que el pH de la solución se hizo básico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 95 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 6,01 (s a, 1 H), 4,33 (s a, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,11 (dd, 2 H), 2,55 (dd, 2 H).
CLEM m/z = 390,3 [MH]⁺

Ejemplo 5

N-(3-(4-(1-((1r,3s)-1-(Cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida



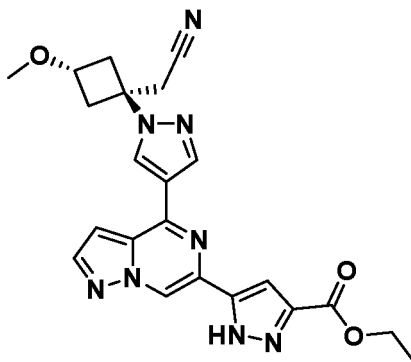
10 Se puso 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-amino-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 45**, 39 mg, 0,1 mmol) en un tubo de reacción, el cual después se evacuó y se volvió a llenar tres veces con nitrógeno. A esto se le añadió DCM anhidro (1 ml). El tubo se enfrió a aproximadamente 0 °C antes de que se añadieran N-metilmorfolina (11 mg, 0,11 mmol) y cloruro de acetilo (8,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después de aproximadamente 3 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 63 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,34 (s, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H).
CLEM m/z = 432,2 [MH]⁺

20

Preparación 46

5-(4-(1-((1r,3s)-1-(Cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



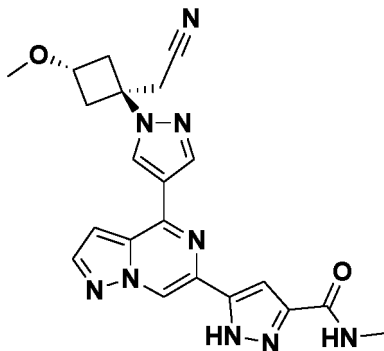
25 Una solución de 2-((1r,3s)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 39**, 200 mg, 0,58 mmol) y 3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**Preparación 31**, 300 mg, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (5,8 ml) se purgó con nitrógeno y se añadió XPhos Pd G2 (45,9 mg, 0,058 mmol) a aproximadamente 25 °C. La reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla enfriada se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 84 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,09 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 4,33 (c, 2 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 2 H), 1,34 (t, 3 H).

CLEM m/z = 447,2 [MH]⁺

Ejemplo 6

5-(4-(1-((1*r*,3*s*)-1-(Cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



5

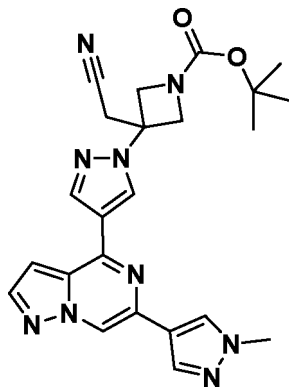
Una solución de 5-(4-(1-((1*r*,3*s*)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 46**, 100 mg, 0,22 mmol) en MeNH₂ al 30 % en una solución de EtOH (35 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 58 %).

10

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,56 (dd, 2 H).
CLEM m/z = 432,1 [M+H]⁺

Preparación 47

15 3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

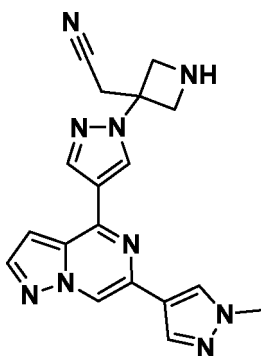
A un vial se le añadieron 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina (**Preparación 11**, 150 mg), 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 28**, 374 mg, 0,96 mmol), Na₂CO₃ ac. 2 M (0,96 ml) y 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf) (93,7 mg, 0,13 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 1 h en irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (233 mg, 79 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,03 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,54 (d, 2 H), 4,25 (d, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 1,42 (s, 9 H).
CLEM m/z = 460,2 [MH]⁺

Preparación 48

2-(3-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo



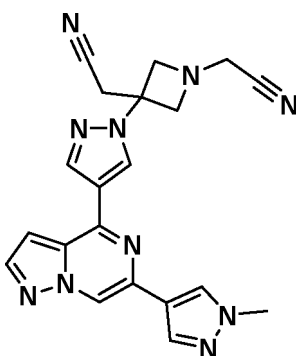
Se añadió TFA (1 ml) a 3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 47**, 233 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 90 min, la mezcla se concentró. El residuo se concentró dos veces con tolueno, después se secó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un lecho de resina de carbonato con soporte de polímero. La solución eluida se concentró para proporcionar el compuesto del título (200 mg, aproximadamente 100 %) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,12 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 4,68 - 4,77 (m, 2 H), 4,35 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

CLEM m/z = 360,5 [MH]⁺

Ejemplo 7

2,2'-(3-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1,3-diil)diacetoniitrilo



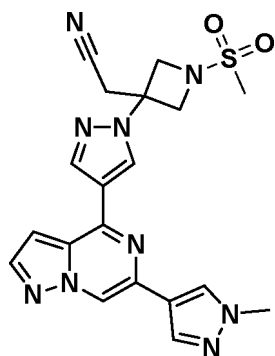
Se añadió DIPEA (132 µl, 0,76 mmol) a una solución de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo (**Preparación 48**, 91 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió bromoacetoniitrilo (36 mg, 0,30 mmol) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 18 h, la reacción se interrumpió con NH₄OH conc. y se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 10 min. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con DCM. El DCM se lavó dos veces con NH₄Cl ac. saturado, después dos veces con Na₂CO₃ ac. saturado. El DCM se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (68 mg, 68 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,77 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,08 - 8,10 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 4,01 (d, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,86 (d, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H).

CLEM m/z = 399,3 [MH]⁺

Ejemplo 8

2-(3-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidina-3-il)acetoniitrilo



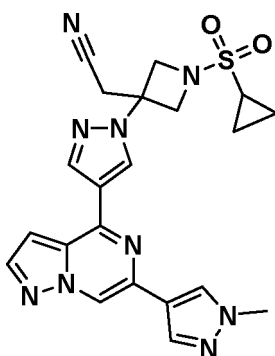
5 A una solución de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo (**Preparación 48**, 120 mg, 0,27 mmol) y TEA (331 mg, 3,27 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (313 mg, 2,73 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después, la mezcla se agitó a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 1 h antes de concentrarse. El residuo se purificó usando HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 33 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,30 (d, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H).

CLEM m/z = 437,9 [MH]⁺

10 Ejemplo 9

2-(1-(Ciclopropilsulfonil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo



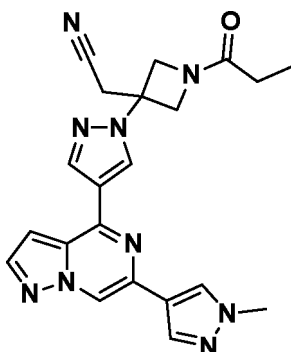
15 A una mezcla de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo (**Preparación 48**, 100 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron TEA (153 mg, 1,52 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (107 mg, 0,76 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 h, después se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 46 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,69 (d, 2 H), 4,32 (d, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 0,96 - 1,09 (m, 4 H).

CLEM m/z = 464,0 [MH]⁺

Ejemplo 10

2-(3-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-propionilazetidín-3-il)acetónitrilo

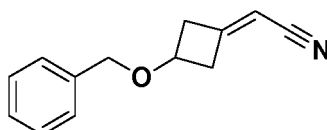


A una solución de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (**Preparación 48**, 90 mg, 0,23 mmol) en DCM (5 ml), se le añadieron TEA (69 mg, 0,68 mmol) y propiónico anhídrido (59 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 30 min, después se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 30 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,52 (dd, 2 H), 4,23 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 2,16 (c, 2 H), 0,99 (t, 3 H).
CLEM m/z 416,0 [MH]⁺

Preparación 49

10 2-(3-(Benciloxi)ciclobutilideno)acetonitrilo

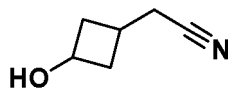


LiBr (0,270 g, 3,12 mmol) se puso al vacío, después se volvió a llenar con nitrógeno y se añadió THF (28 ml), seguido de (EtO)₂POCH₂CN (0,53 ml, 3,12 mmol) y TEA (0,79 ml, 5,67 mmol). La solución resultante se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 45 min, después, se añadió una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (500 mg, 2,84 mmol) en THF seco (3 ml). Después de aproximadamente 5 h, la mezcla se vertió en EtOAc (100 ml) y el EtOAc se lavó tres veces con NH₄Cl ac. saturado (3 x 50 ml) y con salmuera (25 ml). El extracto de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se cromatografió para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 - 7,43 (m, 5 H), 5,24 (quint., 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 2 H), 4,19 (quint., 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H).

Preparación 50

2-(3-Hidroxiciclobutil)acetonitrilo



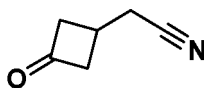
Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (Pd al 20 %, húmedo, 430 mg) a una solución de 2-(3-(benciloxi)ciclobutilideno)acetonitrilo (**Preparación 49**, 430 mg, 2,16 mmol) en THF (6,5 ml). La mezcla se presurizó en hidrógeno (0,69 MPa) en un reactor de acero y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadió hidróxido de paladio adicional sobre carbono (Pd al 20 %, húmedo, 430 mg) y la mezcla se volvió a presurizar en hidrógeno (0,69 MPa) y se agitó durante aproximadamente 1,5 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (240 mg, 100 %) como una mezcla de isómeros cis y trans.

Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,52 (quint., 1 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 2,19 - 2,28 (m, 4 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 1,83 (s a, 1 H).

Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,14-4,25 (m, 1 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 2,48 (dd, 4 H), 1,83 (s a, 1 H), 1,67- 1,79 (m, 1 H).

35 Preparación 51

2-(3-Oxociclobutil)acetonitrilo

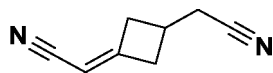


A una solución de 2-(3-hidroxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 50**, 50 mg, 0,45 mmol) en THF seco (1,8 ml), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (CAS: 87413-09-0, 216 mg, 0,49 mmol). El vial se cerró herméticamente en atmósfera ambiental y se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (10 ml) seguido de NaHCO₃ ac. saturado (4 ml). Se añadió pentahidrato de tiosulfato sódico (954 mg, 3,82 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 10 min hasta que todos los sólidos se habían disueltos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con Et₂O. Los extractos de Et₂O combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (27 mg, 55 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,23 - 3,37 (m, 2 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 2,69 (d, 2 H).
 RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 203,6, 117,6, 52,3, 23,1, 20,6.

Preparación 52

2-(3-(Cianometil)ciclobutilideno)acetonitrilo



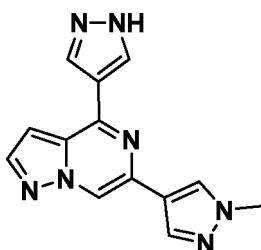
5

El compuesto del título se preparó (75 mg, 89 %) usando el procedimiento de **Preparación 35** usando 2-(3-oxociclobutil)acetonitrilo (**Preparación 51**, 70 mg, 0,64 mmol), (EtO)₂POCH₂CN (213 mg, 1,15 mmol), LiBr (100 mg, 1,15 mmol) y TEA (0,27 ml, 1,92 mmol). El compuesto del título se usó directamente en la siguiente reacción (Ejemplo 11 y 12).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,25 (m, 1 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 2,80 (m, 3 H), 2,60 (m, 2 H).
 CGEM m/z = 132 [M]⁺

Preparación 53

6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

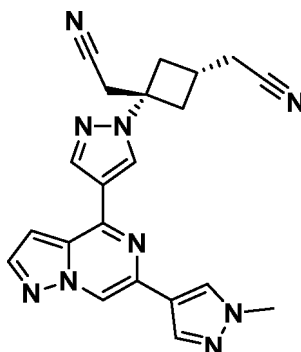


15 Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (5,01 g, 6,85 mmol) una mezcla de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5- a]pirazina (**Preparación 11**, 8 g, 34 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,1 g, 41,1 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (34,2 ml) en 1,4-dioxano (30 ml) y tolueno (30 ml) a aproximadamente 10 °C mientras que se burbujeaba una corriente de nitrógeno a través de la solución. La mezcla se agitó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 16 h, después se mantuvo a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color gris (6,3 g, 69 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,97 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H).
 CLEM m/z = 265,8 [MH]⁺

25 Ejemplo 11

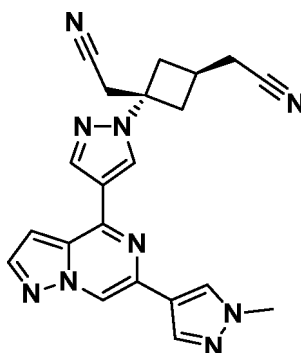
2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1,3-dii)diacetonitrilo (isómero cis)



y

30 Ejemplo 12

2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1,3-dii)diacetonitrilo (isómero trans)



Se añadió DBU (34 mg, 0,22 mmol) a una suspensión de 2-(3-(cianometil)ciclobutilideno)acetoniitrilo (**Preparación 52**, 32 mg, 0,24 mmol) y 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 53**, 53 mg, 0,20 mmol) en MeCN (4,8 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 horas, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar una mezcla de los compuestos del título como mezcla 1:1 de isómeros cis/trans (80 mg, 83 %). Los isómeros se separaron por HPLC para proporcionar 2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1,3-diil)diacetoniitrilo en forma de un sólido (isómero cis, 27 mg, 36 %).

RMN ¹H (500 MHz, 9:1 CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,45 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,81 - 2,91 (m, 2 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,72 (m, 2 H), 2,61 (d, 2 H).

CLEM m/z = 399,1 [MH]⁺

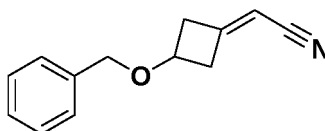
y 2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1,3-diil)diacetoniitrilo en forma de un sólido (isómero trans, 14 mg, 18 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,75 (s, 1 H), 3,15-3,25 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,88 (tt, 1 H), 2,64 (d, 2 H), 2,48-2,59 (m, 2 H).

CLEM m/z = 399,1 [MH]⁺

Preparación 54

2-(3-(Benciloxi)ciclobutilideno)acetoniitrilo



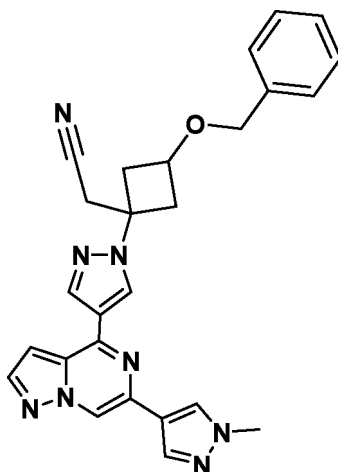
A una solución de (EtO)₂P(O)CH₂CN (24,1 g, 136 mmol) en THF seco (500 ml), se le añadieron LiBr (11,8 g, 136 mmol) y TEA (18,4 g, 182 mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. A esto se le añadió 3-(benciloxi)ciclobutano-1-ona (16,00 g, 90,8 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (18 g, 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 - 7,40 (m, 5 H), 5,24 (dt, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 2 H), 4,19 (quint., 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H).

CLEM m/z = 200,1 [MH]⁺

Preparación 55

2-(3-(Benciloxi)-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo (mezcla de isómeros cis y trans)



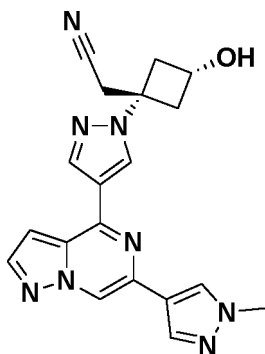
Se añadió DBU (1,448 g, 9,4 mmol) a una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 53**, 313 mg, 1,18 mmol) y 2-(3-(benziloxy)ciclobutilideno)acetonitrilo (**Preparación 54**, 470 mg, 2,36 mmol) en MeCN (6,38 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h, después se vertió en una solución ac. de NaH₂PO₄ para mantener un pH de aproximadamente 5. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (474 mg, 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 7,25 - 7,42 (m, 5 H), 4,53 (s, 2 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,29 (s, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H).

CLEM m/z = 465,3 [MH]⁺

Ejemplo 13

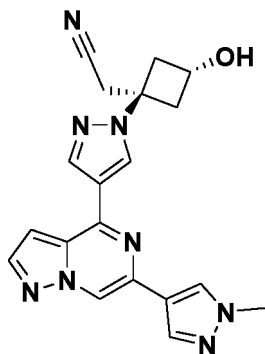
2-((1s,3r)-3-Hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero cis)



y

Ejemplo 14

2-((1r,3s)-3-Hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero trans)



Se secó yoduro sódico con una pistola de calentamiento a pleno calor durante 5 minutos y después se enfrió a aproximadamente 25 °C en nitrógeno antes de su uso. El NaI seco (1,21 g, 8,1 mmol) se añadió a aproximadamente 20 °C a una solución agitada de 2-(3-(benciloxi)-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 55**, 377 mg, 0,81 mmol) en MeCN (12 ml), seguido de TMSCl (1,05 ml, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 18 h. Se añadió una porción adicional de NaI y TMSCl y la mezcla se mantuvo a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 8 h adicionales. La mezcla enfriada se vertió en NaHCO₃ ac. saturado enfriado con hielo que contenía pentahidrato de tiosulfato sódico (10,1 g, 40,6 mmol) y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se concentraron para proporcionar una mezcla de los dos compuesto del título. Esta mezcla se purificó por cromatografía para proporcionar 2-((1s,3r)-3-hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero trans, 80 mg, 26 %)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,35 (s, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 2,49 (dd, 2 H).

CLEM m/z = 375,4 [MH]⁺

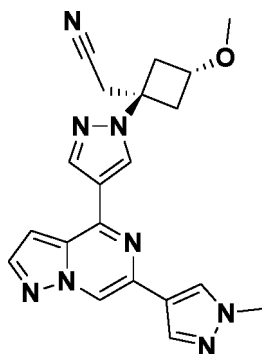
y 2-((1r,3s)-3-hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero cis, 180 mg, 59 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,67 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,04 - 8,06 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,41 (quint., 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 2,68 - 2,78 (m, 2 H).

CLEM m/z = 375,4 [MH]⁺

20 Ejemplo 15

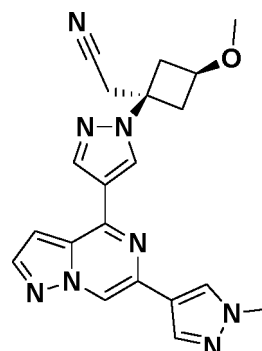
2-((1r,3s)-3-Metoxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero trans)



y

25 Ejemplo 16

2-((1s,3r)-3-Metoxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (isómero cis)



Una solución de una mezcla de 2-((1s,3r)-3-hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo y 2-((1r,3s)-3-Hidroxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (**Ejemplos 13 and 14**, mezcla de isómeros cis y trans, 48 mg, 0,13 mmol) en THF (0,2 ml) se trató secuencialmente con bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 126 mg, 0,38 mmol), NaOH ac. 1 M (1,02 ml) y sulfato de dimetilo (6 µl). El vial de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadieron sulfato de dimetilo adicional (14 µl) y TBAB (10 mg) y la reacción se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó

por cromatografía para proporcionar una mezcla de isómero cis y trans. La purificación adicional por HPLC proporcionó 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo en forma de un sólido (isómero trans, 10 mg, 20 %)

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,61 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,27 (s, 5 H), 3,13 - 3,21 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H).

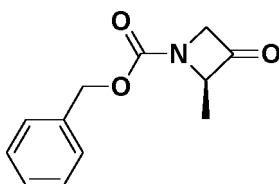
CLEM m/z = 389,1 [MH]⁺

y 2-((1s,3r)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo en forma de un sólido (isómero cis, 17 mg, 33 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,60 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 4,03 (quint., 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H). CLEM m/z = 389,1 [MH]⁺

Preparación 56

(R)-2-Metil-3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo



15 Parte 1

Una solución de N,4-dimetil-N-nitrosobencenosulfonamida (Diazald®, 21,25 g, 99,19 mmol) en Et₂O (150 ml) se añadió gota a gota a una solución de KOH (6 g, 106,9 mmol) y 2-(2-etoxietoxi)etanol (30 ml) y agua (10 ml) a aproximadamente 70 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C y una solución etérea de diazometano se recogió en forma de un líquido de color amarillo por destilación (100 ml, que se estima que contiene 66 mmol de diazometano) usando un condensador de hielo seco/acetona y se usó inmediatamente en la Parte 2.

20

Parte 2

Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (2,430 g, 22,4 mmol) a una solución de Cbz-D-alanina (5,00 g, 22,4 mmol) y TEA (2,27 mg, 22,4 mmol) en THF (50 ml) a aproximadamente -15 °C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 0 °C y se añadió gota a gota la solución de diazometano de la Parte 1 (100 ml, aproximadamente 66 mmol) y se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el intermedio de diazo-cetona (4,5 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó en Parte 3.

25

Parte 3

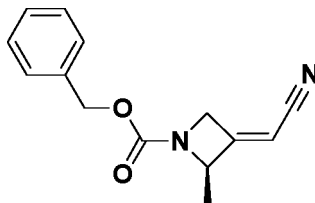
A una solución del intermedio diazo-cetona de Parte 2 (4,50 g, 18,2 mmol) en DCM (450 ml), se le añadieron TEA (18 mg, 0,18 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (40 mg, 0,091 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h a aproximadamente 25 °C. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y la fase de DCM se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 30 %).

30

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,38 (m, 5 H), 5,18 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 4,65-4,81 (m, 2 H), 1,49 (d, 3 H). CGEM m/z = 219 [M]⁺

Preparación 57

(R)-3-(Cianometileno)-2-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo



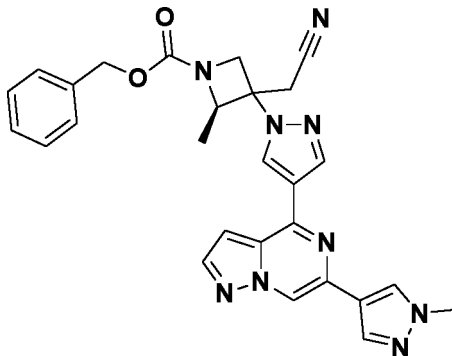
40 A una mezcla de LiBr (166 mg, 1,92 mmol) y TEA (277 mg, 2,74 mmol) en THF (10 ml), se le añadió (EtO)₂P(O)CH₂CN (339 mg, 1,92 mmol) a aproximadamente 25 °C. Después de aproximadamente 2,5 h, se añadió (R)-2-metil-3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo (Preparación 56, 300 mg, 1,37 mmol) en THF (2 ml) a aproximadamente 25 °C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros de olefina E/Z en forma de un aceite incoloro

(290 mg, 87 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33 - 7,40 (m, 5 H), 5,36 (m, 1 H), 5,10 - 5,17 (m, 2 H), 4,97 (m, 1 H), 4,63 - 4,77 (m, 2 H), 1,50 - 1,67 (m, 3 H).

Preparación 58

- 5 **(2R)-3-(Cianometil)-2-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo**

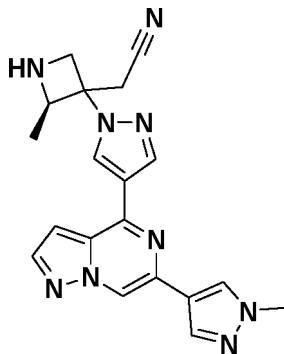


- 10 A una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 53**, 268 mg, 1,01 mmol) en MeCN (15 ml), se le añadieron (R)-3-(cianometileno)-2-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo (**Preparación 57**, 294 mg, 1,21 mmol) y DBU (77 mg, 0,51 mmol) a aproximadamente 15 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 7 h antes de diluirse con EtOAc (50 ml) y se lavó con ácido cítrico ac. 1 M (15 ml) seguido de salmuera (15 ml). El extracto de EtOAc se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (500 mg, 97 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 5H), 6,93 (d, 2H), 5,15 (s, 2 H), 4,87 (m, 1 H), 4,61 (d, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 1,69 (d, 3 H). CLEM m/z = 530,1 [M+Na]⁺

Preparación 59

- 2-((2R)-2-Metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo**



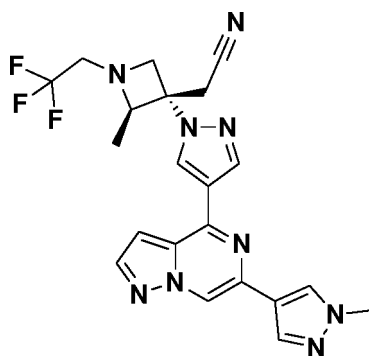
- 20 A una mezcla de NaI (2,36 g, 15,8 mmol) en MeCN (16 ml), se le añadió TMSCI (2 ml, 15,8 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 4 h. Una solución de (2R)-3-(cianometil)-2-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (**Preparación 58**, 400 mg, 0,79 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió a aproximadamente 0 °C. La agitación se continuó a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 10 °C y se inactivó mediante la adición de TEA (2 ml). La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y MeOH (2 ml) y los sólidos presentes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 68 %).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 4,24 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 1,65 (d, 3 H).

- 30 CLEM m/z = 374,0 [MH]⁺

Ejemplo 17

- 2-((2R,3S)-2-Metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il)acetonitrilo**



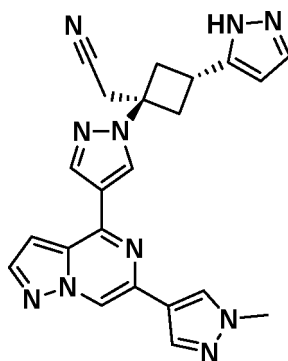
A una solución de 2-((2R)-2-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetone nitrilo (**Preparación 59**, 200 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (298 mg, 1,29 mmol) y DIPEA (332 mg, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 36 h antes de diluirse con EtOAc(30 ml) y se lavó con salmuera (15 ml). El extracto de EtOAc se concentró el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (80 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. La purificación adicional por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41,8 mg, 21 %, 94,7 % ee).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,59 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 3,92 - 3,96 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,84 - 3,89 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 3,15 (dc, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

CLEM m/z = 456,2 [MH]⁺

Ejemplo 18

2-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1H-pirazol-5-il)ciclobutil)acetone nitrilo



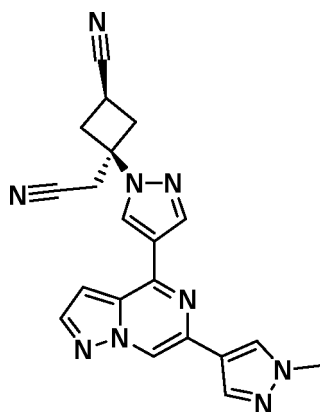
A una solución de LiBr (70 mg, 0,81 mmol), TEA (205 µl, 1,47 mmol) en THF (10 ml), se le añadió (EtO)₂P(O)CH₂CN (143 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 30 min. Se añadió 3-(1H-pirazol-5-il)ciclobutan-1-ona (**Preparación 99**, 100 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. Aproximadamente el 30 % de la solución de reacción se recogió y se añadieron 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 53**, 58 mg, 0,22 mmol) y DBU (110 µl, 0,73 mmol) en MeCN (5 ml). La agitación a aproximadamente 20 °C se mantuvo durante aproximadamente 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 6 %).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,85 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 7,60 (s a, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 3 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 2,77 - 2,89 (m, 2 H).

CLEM m/z = 425,4 [MH]⁺

Ejemplo 19

(1s,3s)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



A una solución de (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 91**, 539 mg, 1,72 mmol) y 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5- a]pirazina (**Preparación 11**, 350 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml), se le añadió K_3PO_4 ac. 2 M (2,25 ml) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno, después, se añadió XPhos Pd G2 (11,8 mg, 0,0150 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 6 h, después, se calentó a aproximadamente 80 °C para disolver el producto precipitado. La capa acuosa se retiró mientras que se mantenía la temperatura a aproximadamente 80 °C, después, se añadió la fase de 1,4-dioxano a EtOH (70 ml, precalentado previamente a aproximadamente 50 °C). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 50 °C antes de retirarse del calentamiento. La agitación a aproximadamente 25 °C se continuó durante aproximadamente 18 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOH (2 x 25 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (483 mg, 84 %).

pf 217-220 °C

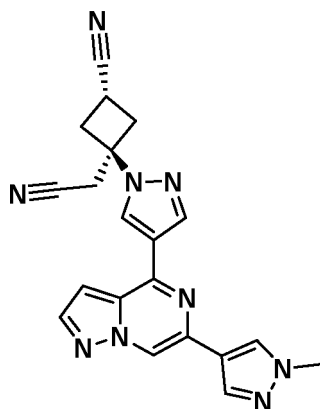
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 145,21, 142,50, 140,09, 137,15, 133,80, 131,39, 129,54, 129,24, 121,94, 121,03, 120,33, 117,69, 114,55, 99,94, 59,62, 39,28, 36,90, 27,42, 14,64.

CLEM m/z = 384,2 $[MH]^+$

Ejemplo 20

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



A una solución de (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 91**, 3,38 g, 10,8 mmol) y 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5- a]pirazina (**Preparación 11**, 2,20 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano (47,1 ml), se le añadió K_3PO_4 ac. 2 M (14,1 ml). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante aproximadamente 5 min a aproximadamente 25 °C, después, se añadió XPhos Pd G2 (37,0 mg, 0,047 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 18 h, después, se calentó a aproximadamente 80 °C para disolver el producto precipitado. La capa acuosa se retiró mientras que se mantenía la temperatura a aproximadamente 80 °C, después, se añadió la fase de 1,4-dioxano a EtOH (471 ml, precalentado previamente a aproximadamente 50 °C). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 50 °C antes de retirarse del calentamiento. La agitación a aproximadamente 25 °C se continuó durante aproximadamente 6 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOH (2 x 25 ml), agua (2 x 50 ml) y EtOH (2 x 25 ml). El precipitado se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,61 g, 74 %).

El compuesto del título (500 mg, 1,30 mmol) se calentó en 1,4-dioxano (6,5 ml) a aproximadamente 80 °C hasta que se disolvió todo el material. Se añadió 1,2-bis(difenilfosfino)etano (7,8 mg, 0,019 mmol) y el calentamiento a aproximadamente 80 °C se continuó durante aproximadamente 4 h, después, se añadió la fase de 1,4-dioxano a EtOH (58,7 ml, precalentado previamente a aproximadamente 50 °C). Se usaron 6,5 ml adicionales de EtOH precalentado para enjuagar el recipiente de reacción. La mezcla se retiró del calor. La agitación a aproximadamente 25 °C se continuó durante aproximadamente 18 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOH (2x5 ml), agua (5 ml), después EtOH (3x5 ml). El precipitado se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (450 mg, 90 %).

Punto de fusión 213 - 215 °C

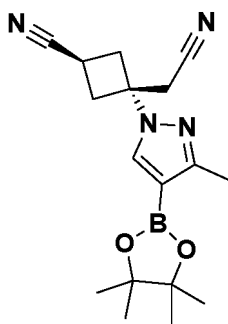
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,52 (s, 2 H) 3,22 - 3,38 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 145,17, 142,46, 140,20, 137,13, 133,78, 131,38, 129,82, 129,51, 122,28, 121,13, 120,33, 117,30, 114,54, 99,91, 61,51, 39,26, 36,26, 29,65, 16,05.

CLEM m/z = 384,1 [MH]⁺.

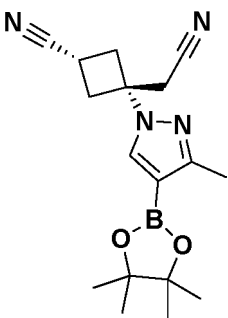
15 Preparación 60

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans)



y

20 **(1s,3s)-3-(Cianometil)-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero cis)**



A una solución de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (600 mg, 2,88 mmol) y 3-(cianometileno)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 27**, 341 mg, 2,88 mmol) en MeCN (28,8 ml), se le añadió DBU (439 mg, 2,88 mmol) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 18 h a aproximadamente 20 °C, la mezcla se vertió en EtOAc y K₂HPO₄ ac. al 10 %. El EtOAc se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans, 325 mg, 35 %)

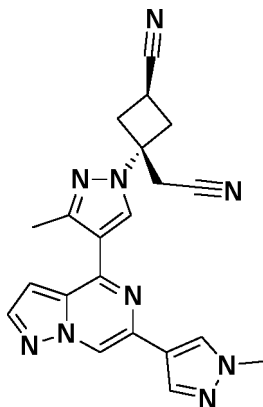
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (s, 1 H), 3,17-3,28 (m, 3 H), 3,16 (s, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,32 (s, 12H).

CLEM m/z = 327,2 [MH]⁺

y (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero cis, 171 mg, 18 %).

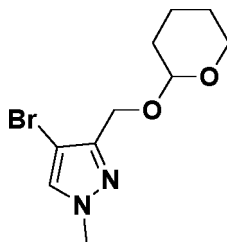
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (s, 1 H), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H).

CLEM m/z = 327,2 [MH]⁺

Ejemplo 21**(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(3-metil-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]****pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-****il)ciclobutano-1-carbonitrilo**

5 A una solución de (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 60**, isómero trans, 209 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (4,3 ml), se le añadieron 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 11**, 150 mg, 0,64 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (0,96 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min, después, se añadió XPhos Pd G2 (101 mg, 0,13 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 2 h, después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y el EtOAc se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc, después, una vez con DCM. Los extractos de EtOAc y DCM se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido que se recristalizó en MeCN para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 47 %).

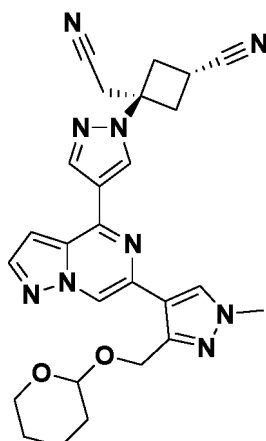
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,55 (quint., 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H).
 15 CLEM m/z = 398,3 [MH]⁺

Preparación 61**4-Bromo-1-metil-3-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol**

20 A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-metanol (720 mg, 3,77 mmol) en THF (30 ml), se le añadieron DHP (951 mg, 11,3 mmol) y PTSA (14 mg, 0,075 mmol). La solución se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 84 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37 (s, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,56 - 3,63 (m, 1 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 1,59 - 1,78 (m, 3 H), 1,48 - 1,57 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 190,7 [MH-THP]⁺

Preparación 62**(1s,3s)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo**



Parte 1

A una solución de 4-bromo-1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol (**Preparación 61**, 200 mg, 0,73 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron KOAc (313 mg, 3,19 mmol) y bis(pinacolato)diboro (405 mg, 1,59 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂ (78 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró para proporcionar una muestra impura de 1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en forma de un aceite oscuro (234 mg), el cual se usó en Parte 2 a continuación sin purificación adicional.

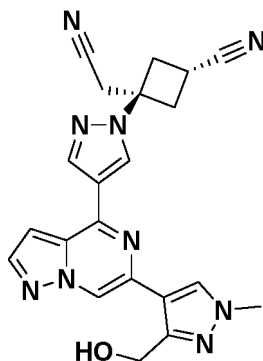
Parte 2

Una mezcla de (1r,3r)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 85 mg, 0,25 mmol), 1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Parte 1**, 81 mg, 0,25 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (1,0 ml) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 2 min, después de lo cual se añadió XPhos Pd G2 (39 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 45 min. La fase de 1,4-dioxano se separó de la fase acuosa, que se extrajo además con EtOAc (5 ml). Los extractos de 1,4-dioxano y EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo que se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 40 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,07 - 8,10 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,87 - 4,91 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,51 (d, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,29 (s, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 1,80 - 1,96 (m, 3 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H).
CLEM m/z = 498,3 [MH]⁺

Ejemplo 22

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



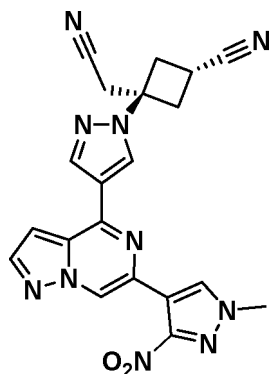
Se añadió PTSA (10 mg, 0,052 mmol) una solución de (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 62**, 50 mg, 0,10 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. El sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H),

5,41 (s a, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,28 - 3,34 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H).
CLEM $m/z = 414,4$ $[MH]^+$

Preparación 63

5 **(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo**



Parte 1

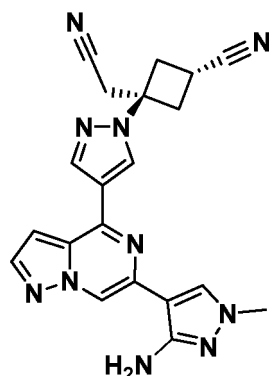
10 A una solución de 4-bromo-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (200 mg, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron KOAc (285 mg, 2,90 mmol) y bis(pinacolato)diboro (368 mg, 1,45 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió Pd(dppf)Cl₂ (70,8 mg, 0,097 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró para proporcionar 1-metil-3-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol impuro en forma de un aceite de color oscuro, el cual se usó sin purificación adicional en Parte 2.

Parte 2

15 Una mezcla de (1r,3r)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 130 mg, 0,38 mmol), 1-metil-3-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Parte 1**, 97 mg, 0,38 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (2,0 ml) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 2 min, después de lo cual se añadió XPhos Pd G2 (60,6 mg, 0,077 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 45 min. La fase de 1,4-dioxano se separó de la fase acuosa, que se extrajo además con EtOAc (10 ml). Los extractos de 1,4-dioxano y EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 72 %).
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,56 (s a, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H).
CLEM $m/z = 429,4$ $[MH]^+$

25 Ejemplo 23

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo



30 A una solución de (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 63**, 120 mg, 0,28 mmol) en EtOH (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadieron NH₄Cl (90 mg, 1,68 mmol) y polvo de hierro (50 mg, 0,90 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 18 h, después de lo cual se añadieron porciones adicionales de polvo de hierro y NH₄Cl.

La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 3 h. La mezcla se concentró y se añadió EtOH caliente (20 ml). Los disolventes no disueltos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 9 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,74 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,43 (s, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 2 H), 2,98 (dd, 2 H). CLEM m/z = 399,4 [MH]⁺

Preparación 64

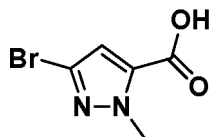
3,5-Dibromo-1-metil-1H-pirazol



- 10 Una solución de 3,5-dibromopirazol (6,5 g, 28,7 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de NaH (2,88 g, 60 % en aceite mineral, 71,9 mmol) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadió yodometano (5,37 ml, 86,3 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 3 h, después se continuó agitando a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). El extracto de EtOAc se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,5 g, 79 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,31 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H).
CLEM m/z = 240,6 [MH]⁺ (⁷⁹Br, isótopo ⁸¹Br)

Preparación 65

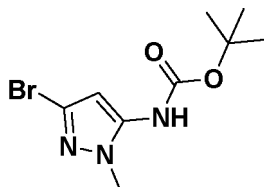
- 20 **Ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico**



- Una solución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (**Preparación 64**, 3,0 g, 12,5 mmol) en THF (30 ml) se trató gota a gota con n-BuLi (2,5 M, 6,25 ml, 15,6 mmol) a aproximadamente -70 °C. Después de aproximadamente 30 min a esta temperatura, se añadió gota a gota una solución de CO₂ en THF (30 ml) mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de aproximadamente -65 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en HCl ac. 1 M (50 ml) y la mezcla se concentró parcialmente para retirar la mayoría del THF. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). El extracto de DCM se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g, 81 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,70 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).
30 CLEM m/z = 206,9 [MH]⁺ (isótopo ⁸¹Br)

Preparación 66

(3-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo

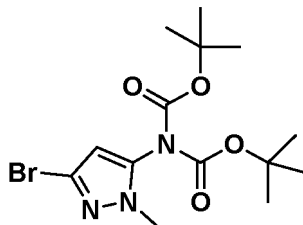


- Se añadió difenilfosforil azida (18,8 g, 68,5 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**Preparación 65**, 7,02 g, 34,2 mmol) y DIPEA (11,9 ml, 68,5 mmol) en t-butanol (114 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 30 min, después se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). El extracto de EtOAc se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,80 g, 51 %).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,28 (s a, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,73 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).
- 40

CLEM m/z = 221,7 [MH-C₄H₈]⁺ (isótopo ⁸¹Br)

Preparación 67

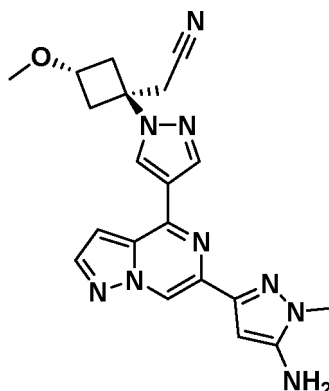
3-Bromo-1-metil-5-(diBoc)-amino-1H-pirazol



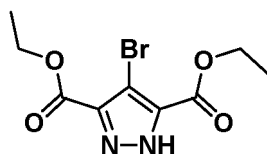
- 5 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,58 g, 7,24 mmol) a una solución de (3-bromo-1-metil-1H-pirazol- 5-il)carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 66**, 2,0 g, 7,24 mmol), TEA (4,04 ml, 29,0 mmol) y DMAP (177 mg, 1,45 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 18 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos de DCM combinados se concentraron y el residuo se purificó cromatografía para proporcionar el compuesto del título (1,85 g, 67%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,06-6,20 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,44 (s, 18 H).
CLEM m/z = 378,2 [MH]⁺ (isótopo ⁸¹Br)

Ejemplo 24

2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-Amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-ciclobutil)acetonitrilo



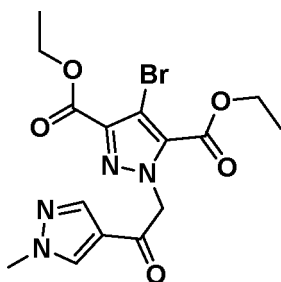
- 15
- Parte 1
- Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(diBoc)-amino-1H-pirazol (**Preparación 67**, 1200 mg, 3,19 mmol), KOAc (988 mg, 9,57 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1210 mg, 4,78 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 minutos antes de añadirse XPhos Pd G2 (502 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3,5 h, después se añadieron 2-((1*s*,3*r*)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 100**, 1090 mg, 3,19 mmol), K₃PO₄ ac. 2 M (4,78 ml) y XPhos Pd G2 (502 mg, 0,64 mmol). La mezcla se purgó con argón de nuevo, después se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 h. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y los extractos de EtOAc combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar una mezcla de intermedios mono- y di- BOC (710 mg, 36 %) que se usaron en Parte 2.
- 20
- 25
- Parte 2
- Se añadió TFA(6 ml, 80 mmol) a una solución de los intermedios mono- y di-BOC de la Parte 1 (710 mg, 1,18 mmol) en DCM (6 ml) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla se concentró. Se añadió DCM, seguido de suficiente NaHCO₃ ac. saturado para hacer que el pH de la solución fuese básico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Una reacción equivalente usando el compuesto de la Parte 1 (220 mg, 0,36 mmol) y TFA (2 ml, 30 mmol) en DCM (2 ml) se combinó con el material de la reacción anterior y las muestras combinadas se purificaron por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma transparente (470 mg, 99 %).
- 30
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,81 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,33 (s a, 2 H), 3,94 - 4,02 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,44 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 2,39 - 2,45 (m, 2 H).
CLEM m/z = 404,5 [MH]⁺

Preparación 68**4-Bromo-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo**

- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (4,03 g, 18,85 mmol) y N-bromosuccinimida (4,03 g, 22,6 mmol) en una mezcla de ácido nítrico conc. y ácido acético glacial (12,0 ml, 5:95 v/v) se calentó por irradiación con microondas a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 20 minutos. Se procesó un total de 13,0 g (61,26 mmol) de material de partida de éster dietílico del ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico de esta manera en lotes paralelos. Las mezclas de reacción de color pardo resultantes se combinaron, se vertieron en agua (260 ml) y se trataron con suficiente NaHCO₃ para hacer que el pH de la solución fue básico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 300 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17,0 g, 95 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (s a, 1 H), 4,44 (c, 4 H), 1,42 (t, 6 H).
 CLEM m/z = 290,7 [MH]⁺ (isótopo ⁷⁹Br)

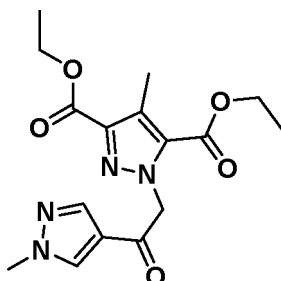
Preparación 69

- 15 **4-Bromo-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo**



- 20 Una solución de éster dietílico del ácido 4-bromo-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**Preparación 68**, 9,66 g, 33,18 mmol) y 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona (**Preparación 6**, 6,0 g, 29,55 mmol) en MeCN (140 ml) se trató con K₂CO₃ (5,31 g, 38,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,0 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,95 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 5,82 (s, 2 H), 4,43 (c, 2 H), 4,36 (c, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 1,45 (t, 3 H), 1,35 (t, 3 H).
 CLEM m/z = 436,8 [MNa]⁺ (isótopo ⁸¹Br)

- 25 **Preparación 70**

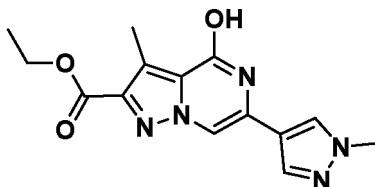
4-Metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo

- 30 Una mezcla de K₂CO₃ (11,0 g, 79,9 mmol) y éster dietílico de ácido 4-bromo-1H-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**Preparación 69**, 11,0 g, 26,62 mmol) en DMF (133,0 ml) se purgó con nitrógeno a aproximadamente 25 °C, después de lo cual se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (1950 mg, 2,66 mmol) y trimetilboroxina (10,0 g, 79,9 mmol) y la solución se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 5 h. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,45 g, 50 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 4,41 (c, 2 H), 4,28 (c, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 1,39 (t, 3 H), 1,31 (t, 3 H).
CLEM m/z = 348,9 [MH]⁺

Preparación 71

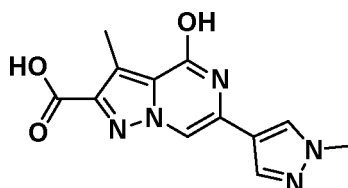
5 4-Hidroxi-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



Se mezcló éster dietílico del ácido 4-metil-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**Preparación 70**, 5,35 g, 15,36 mmol) con EtOH seco (15 ml) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en EtOH (40 ml) y se añadió NH₄OAc (3,55 g, 46,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 130 °C en un autoclave durante aproximadamente 8 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y el precipitado se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,40 g, 73 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45 (s a, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 3 H).
CLEM m/z = 301,8 [MH]⁺

15 Preparación 72

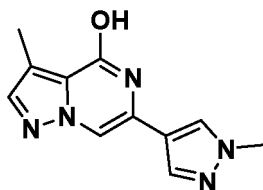
Ácido 4-hidroxi-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,42 g, 33,9 mmol) a una suspensión de éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 71**, 3,40 g, 11,3 mmol) en THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla enfriada se concentró y se añadió agua (50 ml). El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición de HCl ac. 12 M. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,90 - 13,20 (s a, 1 H), 11,40 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H).
CLEM m/z = 301,8 [MH]⁺, 323,8 [MNa]⁺

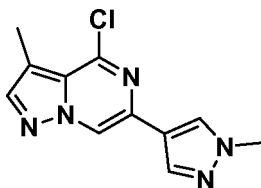
Preparación 73

3-Metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol



Se añadió en porciones ácido 4-hidroxi-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (**Preparación 72**, 2,58 g, 9,44 mmol) para precalentar sulfolano (18,9 ml) a aproximadamente 280 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó durante un adicional de 1 h a aproximadamente 280 °C. La mezcla enfriada se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (100:0 to 50:50), después DCM:MeOH (91:9)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,50 g, 69 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,20 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Preparación 74

4-Cloro-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazina

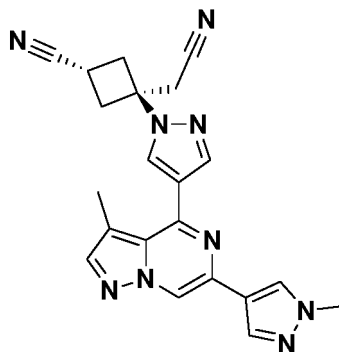
A una suspensión de 3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazina-4-ol (**Preparación 73**, 1,40 g, 6,11 mmol) en MeCN (60,0 ml), se le añadió POCl₃ (4,68 g, 30,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua (200 ml) a aproximadamente 25 °C. La mezcla se ajustó a aproximadamente pH 9 mediante la adición de NaHCO₃ ac. saturado (200 ml), después se extrajo con EtOAc (5x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, después se purificó adicionalmente por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (163 mg, 11 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H). CLEM m/z = 247,7 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Ejemplo 25

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]

pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo

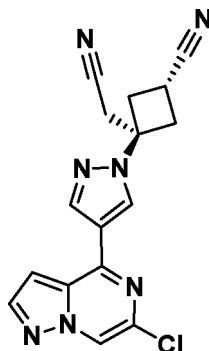


A una solución de 4-cloro-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 74**, 98 mg, 0,40 mmol) y (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 91**, 247 mg, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se le añadió K₃PO₄ ac. 2 M (0,59 ml) a aproximadamente 25 °C y la mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 2 min antes de añadirse XPhos Pd G2 (62,3 mg, 0,079 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 3 min, después se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, después se purificó adicionalmente por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (56 mg, 36 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8,98 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,52 - 3,57 (m, 3 H), 3,19 - 3,26 (m, 2 H), 2,91 - 2,97 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H). CLEM m/z = 398,0 [MH]⁺

Preparación 75

(1r,3r)-3-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo



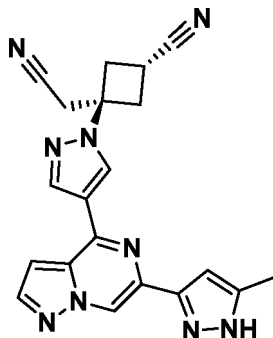
Una mezcla de 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 4**, 350 mg, 1,86 mmol), (1*r*,3*r*)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo, (**Preparación 91**, isómero *trans*, 581 mg, 1,86 mmol) y K₃PO₄ ac.2 M (2,79 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (48,0 mg, 0,093 mmol). La mezcla se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 h, después se filtró. El precipitado se lavó con Et₂O y se secó. El filtrado se concentró, se trituroó con Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó. Los dos precipitados se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (605 mg, 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,05 (d, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H).

CLEM m/z = 338,2 [MH]⁺

Ejemplo 26

(1*r*,3*r*)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



15 Parte 1

Una mezcla de (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 85 mg, 0,25 mmol), 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 93**, 73 mg, 0,25 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (1,0 ml) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 2 min, después de lo cual se añadió **XPhos Pd G2** (39,6 mg, 0,050 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 45 min antes de enfriarse y concentrarse. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar (1*r*,3*r*)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (26 mg, 22 %), el cual se usó directamente en Parte 2. CLEM m/z = 384,3 [MH-THP]⁺

Parte 2

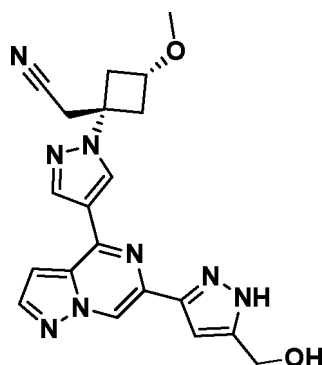
25 Se añadió TFA (1 ml) a una solución de (1*r*,3*r*)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (26 mg, 0,055 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se concentró dos veces con tolueno (5 ml cada vez). Después, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido, el cual se trituroó adicionalmente con éter para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 38 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,87 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 3,36 (s, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 2,98 (dd, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

CLEM m/z = 384,4 [MH]⁺

Ejemplo 27

35 **2-((1*s*,3*r*)-1-(4-(6-(5-(Hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo**



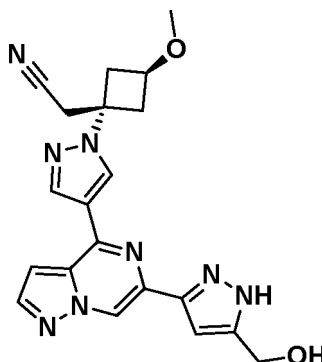
Una solución de 2-((1s,3r)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo (**Preparación 82**, 100 mg, 0,29 mmol) y (3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Preparación 32**, 113 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con argón durante 5 min, seguido de la adición de **XPhos Pd G2** (45,9 mg, 0,058 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 18 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con 1,4-dioxano y Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 53 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,86 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,05 (quint., 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,21 (s, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H).

CLEM m/z = 405,3 [MH]⁺

Ejemplo 28

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(Hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo



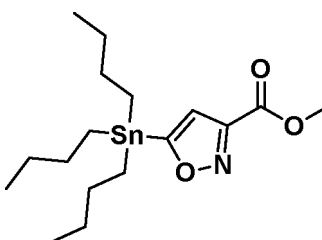
Una solución de 2-((1r,3s)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetoniitrilo (**Preparación 39**; 1000 mg, 2,92 mmol) y (3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Preparación 32**, 1130 mg, 2,92 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con argón durante 5 min, seguido de la adición de **XPhos Pd G2** (45,9 mg, 0,058 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 18 h. El precipitado se filtró y después se purificó por cromatografía para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se calentó en suficiente EtOH hirviendo hasta que se disolvió por completo, y después, se agitó durante aproximadamente 18 h a aproximadamente 20 °C. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino (507 mg, 43 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 11,48 (s a), 8,89 (s), 8,65 (s), 8,46 (s), 8,15 (d), 7,23 (s), 6,87 (s), 4,67 (d), 4,08 (quint.), 3,31 (s), 3,30 (s), 3,15 - 3,25 (m), 2,53 (dd).

CLEM m/z = 405,3 [MH]⁺

Preparación 76

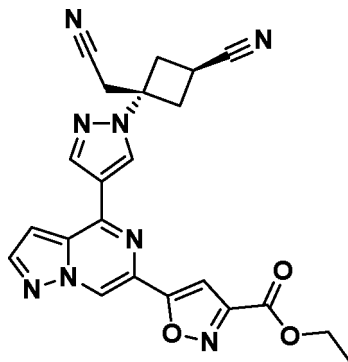
5-(Tributilestannil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



Se añadió gota a gota TEA (0,69 ml, 4,95 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (500 mg, 3,30 mmol) y etiniltributilestannano (1040 mg, 3,30 mmol) en Et₂O (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 20 °C y se mantuvo durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (810 mg, 57 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,80 (s, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 4,45 (c, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 6 H), 1,43 (t, 3 H), 1,34 (dc, 6 H), 1,15-1,26 (m, 6 H), 0,90 (t, 9 H).
 CLEM m/z = 454,2 [MNa]⁺ (isótopo ¹²⁰Sn)

Preparación 77

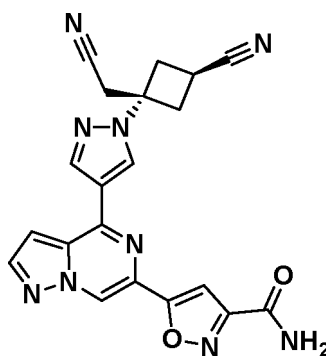
10 **5-(4-(1-((1r,3r)-3-Ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo**



Una solución de (1r,3r)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 110 mg, 0,33 mmol) y 5-(tributylestannil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 76**, 140 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, seguido de la adición de **XPhos Pd G2** (51,2 mg, 0,065 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (66 mg, 45 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,44 (c, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H).
 20 CLEM m/z = 443,3 [MH]⁺

Ejemplo 29

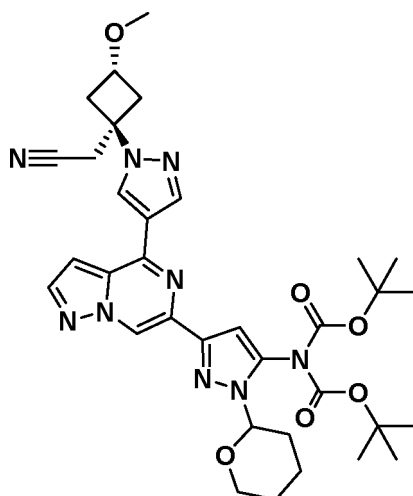
5-(4-(1-((1r,3r)-3-Ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)isoxazol-3-carboxamida



25 Una solución de 5-(4-(1-((1r,3r)-3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 77**, 54 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 ml), se trató con una solución 7 M de gas amoníaco en metanol (2 ml, 14 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 18 h. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se filtró, se lavó con EtOAc seguido de Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 89 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,36 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 414,3 [MH]⁺

Preparación 78

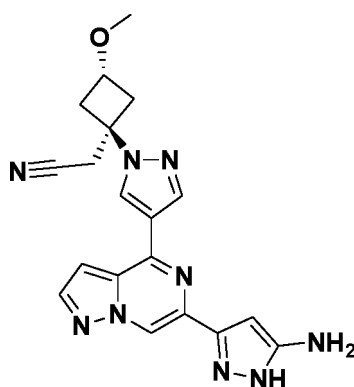
2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-(DiBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo



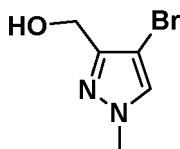
Una mezcla de 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(diBoc)-amino-1H-pirazol (**Preparación 43**, 233 mg, 0,52 mmol), KOAc (162 mg, 1,57 mmol) y bis(pinacolato)diboro (199 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió **XPhos Pd G2** (82,1 mg, 0,10 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3,5 h. Después de enfriar a aproximadamente 20 °C, se añadieron 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclo-butil)acetonitrilo (**Preparación 39**, 125 mg, 0,36 mmol), K₃PO₄ ac. 2 M (0,783 ml) y XPhos Pd G2 (82,1 mg, 0,10 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con argón, después se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos de EtOAc combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (220 mg, 62 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,08 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 3,64 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 2,55-2,63 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,59 - 1,84 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H).
 CLEM m/z = 674,5 [MH]⁺

Ejemplo 30

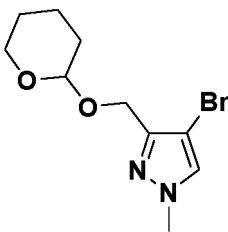
2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(3-Amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo



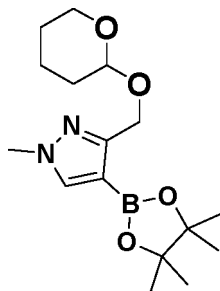
Se añadió TFA (3 ml) a una solución de 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-(diBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-pirazol- 3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 78**, 220 mg, 0,33 mmol) en DCM (2 ml) a aproximadamente 20 °C. Después de aproximadamente 1 h a esta temperatura, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM y NaHCO₃ ac. saturado, asegurando que el pH era básico. El DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía seguido de HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 13 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,89 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,17 - 8,18 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,09 - 4,12 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 2,56 - 2,60 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 390,3 [MH]⁺

Preparación 79**(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol**

- 5 Se añadió borohidruro sódico (3,4 g, 90 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4,2 g, 18 mmol) en EtOH anhidro (150 ml) a aproximadamente 5 °C. Después, la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 h, después de lo cual se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). El EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,05 g, 31 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,84 (s, 1 H), 5,01 (td, 1 H), 4,33 (d, 2 H), 3,77 (s, 3 H).
CLEM m/z = 192,7 [MH]⁺(isótopo ⁸¹Br)

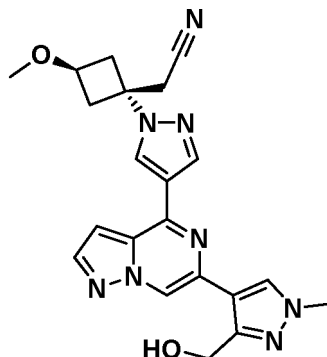
Preparación 80**4-Bromo-1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol**

- 15 A una solución de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (**Preparación 79**, 1,00 mg, 5,23 mmol) en THF (30 ml), se le añadieron DHP (1,32 g, 15,7 mmol) y PTSA (19,9 mg, 0,10 mmol). La solución se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,02 g, 71 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (s, 1 H), 4,80 (t, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,60 - 1,77 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H).
CLEM m/z = 174,6 [MH-THP]⁺

Preparación 81**1-Metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

- 25 A una solución de 4-bromo-1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol (**Preparación 80**, 330 mg, 1,20 mmol) en DMF (12 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (457 mg, 1,8 mmol) y KOAc (353 mg, 3,6 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 2 min, después de lo cual se añadió Pd(dppe)Cl₂ (87,8 mg, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla enfriada se filtró a través de una capa de Celite® y el filtro se lavó con metanol (15 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título impuro en forma de una goma de color oscuro (1,17 g), el cual se usó en la siguiente etapa del
- 30 Ejemplo 31 sin purificación adicional.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,61 (s, 1 H), 4,75 - 4,77 (m, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,91 - 3,98 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 - 1,56 (m, 2 H), 1,30 (s, 12 H).
CLEM m/z = 239,1 [MH-THP]⁺

Ejemplo 31

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-(Hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo

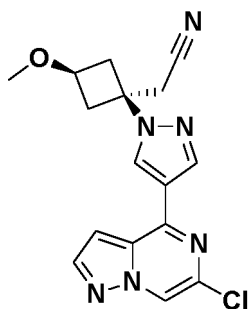
5 Parte 1

Una mezcla de 2-((1r,3s)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-ciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 39**, 80 mg, 0,23 mmol), 1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 81**, 376 mg, 1,17 mmol) y K_3PO_4 ac. 2 M (0,35 ml) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se trató con XPhos Pd G2 (18,4 mg, 0,023 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla. Esta muestra se combinó con el producto a partir de una reacción equivalente realizada usando 2-((1r,3s)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 39**, 120 mg, 0,35 mmol), 1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 81**, 564 mg, 1,75 mmol), K_3PO_4 ac. 2 M (0,525 ml) y XPhos Pd G2 (13,8 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano(3,5 ml) para proporcionar 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo con un rendimiento total de 150 mg (51 %), el cual se usó en Parte 2 sin purificación adicional.

Parte 2

Se añadió TFA (1 ml) a una solución enfriada con hielo de 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (**Parte 1**, 150 mg, 0,30 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó con refrigeración en hielo durante aproximadamente 2 h, después se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (53 mg, 38 %).

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,87 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,37 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H).
CLEM m/z = 419,1 $[MH]^+$

Preparación 82**2-((1s,3r)-1-(4-(6-Cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo**

30 Parte 1

A una solución de 2-((1s,3r)-1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 37**, isómero cis, 400 mg, 1,48 mmol) en tolueno (9 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (564 mg, 2,22 mmol) y KOAc (436 mg, 4,44 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 3 min, después de lo cual se añadió Pd(dppf) Cl_2 (108 mg, 0,15 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante aproximadamente 3 min, después se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla enfriada se concentró y el

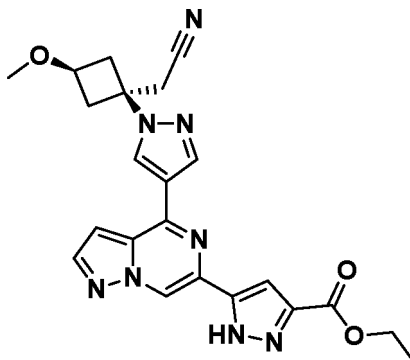
residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 2-((1s,3r)-3-metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo impuro en forma de un aceite de color amarillo claro (500 mg), el cual se usó en la Parte 2.

Parte 2

- 5 Una solución de 2-((1s,3r)-3-metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo (**Parte 1**, 470 mg, 1,48 mmol) y 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 4**, 279 mg, 1,48 mmol) y K_2CO_3 ac. 2 M (2,22 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 2 min, después de lo cual se añadió Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante aproximadamente 3 min, después se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 26 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,05 (quint., 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 343,2 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

15 Preparación 83

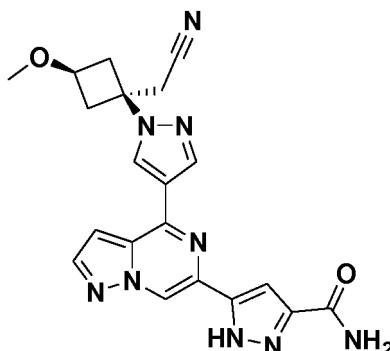
5-(4-(1-((1s,3r)-1-(Cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



- 20 Una solución de 2-((1s,3r)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 82**, 120 mg, 0,35 mmol) y 5-(tributylestanil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 31**, 150 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con XPhos Pd G2 (13,8 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 2 min. La mezcla se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (180 mg).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,05 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,44 - 4,50 (m, 2 H), 4,08 (t, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,13 (s, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 2,75 - 2,83 (m, 2 H), 1,46 (t, 3 H).
 CLEM m/z = 447,1 [MH]⁺

Ejemplo 32

- 30 **5-(4-(1-((1s,3r)-1-(Cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida**



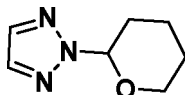
Una solución de 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-

pirazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 83**, 100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con una solución 4 M de gas amoníaco en metanol (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 25 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,79 (s a, 1 H), 9,31 (s a, 1 H), 9,00 (s a, 1 H), 8,67 (s a, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,56 (s a, 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 1 H), 4,08 (quint., 1 H), 3,44 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,79 - 2,90 (m, 2 H), 2,63 - 2,73 (m, 3 H).
CLEM m/z = 440,1 [MNa]⁺

Preparación 84

- 10 **2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol**

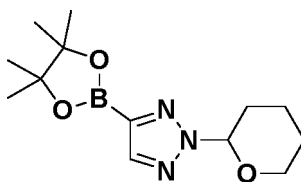


A una mezcla de 1H-1,2,3-triazol (15 g, 220 mmol) en DCM (724 ml), se le añadieron DHP (21,9 g, 261 mmol) y PTSA(0,374 g, 2,17 mmol). La mezcla se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 18 h, después de lo cual se añadió NaOH (96 mg, 2,39 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante

- 15 aproximadamente 1 h, después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (18 g, 54 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (s, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 2,36 - 2,51 (m, 1 H), 2,02 - 2,20 (m, 2 H), 1,61 - 1,81 (m, 3 H).

Preparación 85

- 20 **2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-1,2,3-triazol**



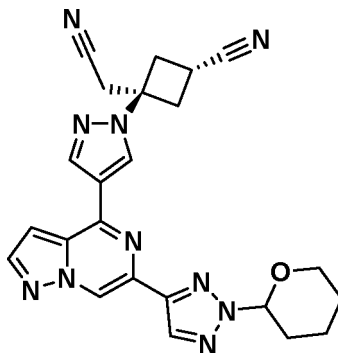
A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (24 g, 129 mmol) en pentano (200 ml), se le añadieron 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (0,315 g, 1,18 mmol) y dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I) (234 mg, 0,35 mmol). La solución se volvió rápidamente de color rojo y se observó desprendimiento de gas. Después de aproximadamente

- 25 15 min, se añadió 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol (**Preparación 84**, 18 g, 117 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 6 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 g, 79 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,07 (d, 1 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 1,60 - 1,80 (m, 3 H), 1,37 (s, 12 H).

- 30 CLEM m/z = 113,9 [MH-C₂H₂N]⁺

Preparación 86

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



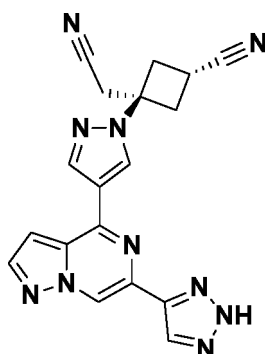
- 35 Una mezcla de (1r,3r)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 300 mg, 0,89 mmol), 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-1,2,3-triazol (**Preparación 85**, 248 mg, 0,89 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (1 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón

durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió XPhos Pd G2 (140 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 h, después se enfrió y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de EtOAc y DCM combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en

5 forma de una goma transparente (384 mg, 95 %).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,02 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,06 - 4,12 (m, 1 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 2,45 - 2,59 (m, 1 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 1,69 - 1,87 (m, 3 H).
 CLEM m/z = 455,3 $[\text{MH}]^+$

10 Preparación 87

(1r,3r)-3-(4-(6-(2H-1,2,3-Triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo

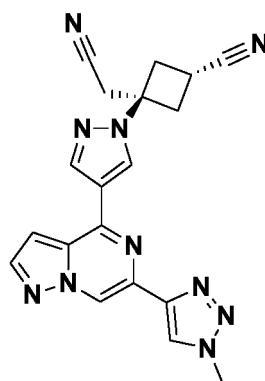


15 Una suspensión de (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 86**, 384 mg, 0,84 mmol) en MeOH (5 ml), se trató con PTSA (16,1 mg, 0,084 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 3,5 h. Los sólidos se disolvieron para formar una solución homogénea, después de lo cual precipitó un sólido de color blanco. El calentamiento se continuó durante aproximadamente 1 h adicional. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C

20 durante aproximadamente 30 min y se filtró. El precipitado se lavó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (204 mg, 65 %).
 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,05 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H).
 CLEM m/z = 371,3 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 33

25 **(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo**



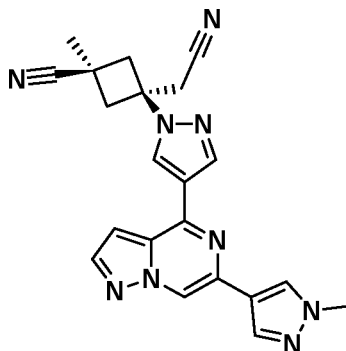
30 A una mezcla de (1r,3r)-3-(4-(6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 87**, 100 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió yodometano (0,034 ml, 0,540 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 25 °C. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó dos veces con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía seguido de HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 39 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,19 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 4,22

(s, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 2,99 (d, 2 H).
 CLEM m/z = 385,4 [MH]⁺

Ejemplo 34

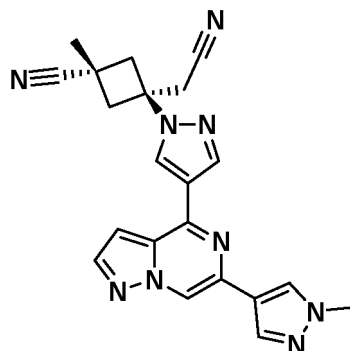
5 **(1s,3s)-3-(Cianometil)-1-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo**



y

Ejemplo 35

10 **(1r,3r)-3-(Cianometil)-1-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo**



15 Se añadió DBU (327 mg, 2,15 mmol) a una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (**Preparación 53**, 190 mg, 0,72 mmol) y 3-(cianometileno)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 89**, 142 mg, 1,07 mmol) en MeCN (15 ml) y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar un residuo, el cual se purificó adicionalmente por TLC para proporcionar una mezcla de los dos compuestos del título (200 mg, 70 %) en forma de un sólido de color pardo. La mezcla de isómeros se separó por HPLC para proporcionar (1r,3r)-3-(cianometil)-1-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo en forma de un sólido de color rosa claro (isómero trans, 24 mg 8 %)

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,36 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 2,80 - 2,92 (m, 4 H), 1,25 (s, 3 H).

CLEM m/z = 398,0 [MH]⁺ y 420,0 [MNa]⁺

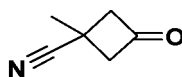
y (1s,3s)-3-(cianometil)-1-metil-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero cis, 24 mg, 8 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,68 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 2,74 - 2,82 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H).

CLEM m/z = 398,0 [MH]⁺ y 419,9 [MNa]⁺

Preparación 88

1-Metil-3-oxociclobutano-1-carbonitrilo



30

Parte 1

A una solución de diisopropilamina (1,30 g, 12,9 mmol) en THF (30 ml), se le añadió n-BuLi 2,5 M (5,15 ml) a aproximadamente 0 °C. La solución se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 0 °C antes de enfriarse a aproximadamente -78 °C. Se añadió 3-metileno- ciclobutano-1-carbonitrilo (1,00 g, 10,74 mmol) y la solución se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente -78 °C. Se añadió yodometano (1,98 g, 14,0 mmol) a la solución a aproximadamente -78 °C, después la mezcla se dejó calentar a aproximadamente 20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 0,5 h. Se añadió NH₄Cl ac. saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos de EtOAc combinados se concentraron para proporcionar 1-metil-3-metilenociclobutano-1-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,1 g, 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,90 -4,98 (m, 2 H), 3,23 - 3,35 (m, 2 H), 2,64-2,75 (m, 2 H), 1,55 (s, 3 H).

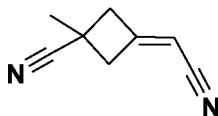
Parte 2

A una mezcla de 1-metil-3-metilenociclobutano-1-carbonitrilo (1,10 g, 10,3 mmol) e hidrato de RuCl₃ (50,9 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml), MeCN (20 ml) y agua (40 ml) se le añadió NaIO₄ (8,78 g, 41,1 mmol) en pequeñas porciones a aproximadamente 5 °C. Después, la mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 17 h. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos de DCM se combinaron con la fase de DCM - MeCN y se secaron (Na₂SO₄), después se filtraron a través de aproximadamente 10 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,80 g, 71 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,71 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H).

20 Preparación 89

3-(Cianometileno)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo

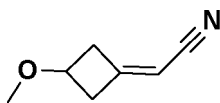


Una mezcla de 1-metil-3-oxociclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 88**, 0,80 g, 7,0 mmol), (EtO)₂P(O)CH₂CN (1,43 g, 8,06 mmol), LiBr (0,955 g, 11,0 mmol) y TEA (1,48 g, 14,7 mmol) en THF (20 ml) se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,65 g, 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,34 (m, 1 H), 3,47 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H).
CGEM m/z = 131 [M-H]⁺

30 Preparación 90

2-(3-Metoxiciclobutilideno)acetonitrilo



Parte 1

Se realizaron doce reacciones idénticas en paralelo:

Para cada reacción, se cargó un tubo cerrado herméticamente de 100 ml con metoxieteno (37 g, 637 mmol), DIPEA (9,88 g, 76,4 mmol) y cloruro de acetilo (5 g, 60 mmol) a aproximadamente -30 °C. Después, la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 5 h. Las doce reacciones se combinaron y se lavaron con HCl ac. 1 M (2 x 100 ml), NaHCO₃ ac. saturado (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar una muestra en bruto de 3-metoxiciclobutan-1-ona en forma de un aceite de color oscuro (27 g, 37 %).

Este material tenía aproximadamente un 50 % de pureza según se juzgó por RMN ¹H y se usó sin purificación adicional en la Parte 2.

Parte 2

Se realizaron dos reacciones idénticas en paralelo.

A una mezcla de LiBr (13,4 g, 154 mmol) y TEA (39 ml, 280 mmol) en THF (200 ml), se le añadió (EtO)₂P(O)CH₂CN (26 g, 147 mmol) a aproximadamente 0 °C. La agitación se continuó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 h. A esta mezcla se le añadió una solución de la 3-metoxiciclobutan-1-ona en bruto preparada en la Parte 1 (13 g, aproximadamente 70 mmol) en THF (40 ml) a aproximadamente 0 °C. Después, la mezcla se agitó a

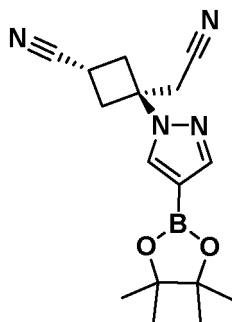
aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (9,2 g, 56 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,25 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H).
CLEM m/z = 124,08 [MH]⁺

5

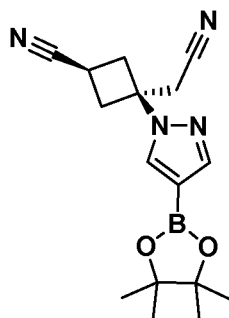
Preparación 91

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans)



10 y

(1s,3s)-3-(Cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero cis)



A una solución de 4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,3 kg, 6,67 mol) en MeCN (43 l), se la añadieron 3-cianometileno)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 27**, 953 g, 8 mol) y DBU (3,06 kg, 20,1 mol) a aproximadamente 20 °C. La agitación se continuó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 h. La mezcla se vertió en KH₂PO₄ ac. 1 M (10 l) y se extrajo con EtOAc (5x5 l). Los extractos de EtOAc combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (isómero trans, 610 g, 30 %)

punto de fusión 137 - 140 °C
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 7,90 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 2,86-2,94 (m, 2 H), 1,33 (s, 12 H). RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) δ: 147,54, 136,49, 122,49, 117,11, 84,96, 61,93, 37,52, 30,47, 25,28, 25,18, 17,21.
CLEM m/z = 313,1 [MH]⁺

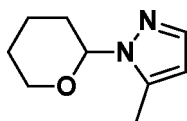
y (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (isómero cis, 250 g, 12 %).

punto de fusión 95 - 98 °C
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (s, 2 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 1,34 (s, 12 H).

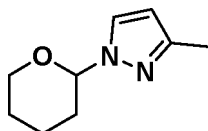
RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) δ: 147,43, 135,94, 121,94, 117,37, 84,98, 75,96, 60,10, 37,95, 28,42, 25,29, 16,16. CLEM m/z = 313,1 [MH]⁺

Preparación 92

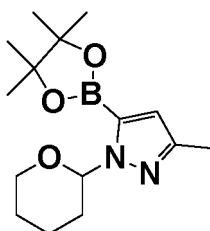
5-Metil-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-pirazol



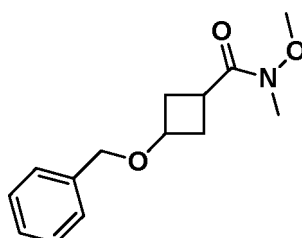
y

3-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

- 5 Una mezcla de 3-metilpirazol (1,00 g, 12,18 mmol), DHP (1,54 g, 18,3 mmol) y TFA (0,007 ml, 0,089 mmol) se calentó a aproximadamente 85 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se añadió NaH (al 60 % en aceite, 20 mg, 0,5 mmol). La agitación a aproximadamente 20 °C se continuó durante aproximadamente 18 h. La mezcla se concentró el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol en forma de un aceite (400 mg, 20 %)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,45 (d, 1 H), 6,05 (d, 1 H), 5,24 - 5,30 (m, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08-2,18 (m, 1 H), 1,93-2,02 (m, 1 H), 1,65 -1,77 (m, 2 H), 1,55-1,64 (m, 1 H). CGEM m/z = 166,1 [M]⁺
- y 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol en forma de un aceite (352 mg, 15 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 4,08 (dt, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 1,64 - 1,77 (m, 3 H). CGEM m/z = 166,1 [M]⁺

Preparación 93**3-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

- 20 Una solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (0,44 ml, 1,10 mmol) se añadió a una solución de 3-metil-1-(tetrahidro- 2H-piran-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 92**, 200 mg, 1,10 mmol) en THF (2 ml) a aproximadamente -70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 10 min antes de añadirse 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (214 mg, 1,15 mmol). La mezcla se mantuvo a aproximadamente -70 °C durante aproximadamente 1 h más, después se calentó a aproximadamente 20 °C y se concentró para proporcionar el compuesto del título mezclado con aproximadamente el 65 % de 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol sin reaccionar. Esta mezcla se usó sin purificación adicional.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,51 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 3,59 - 3,74 (m, 1 H), 2,37 - 2,51 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,97-2,18 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 1 H), 1,33 (s, 12 H). CGEM m/z = 292,2 [M]⁺

Preparación 94**3-(Benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida**

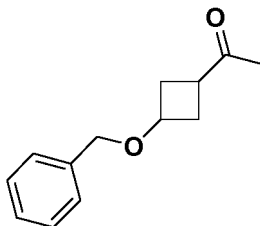
A una solución de ácido 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxílico (324 g, 1,57 mol) en DCM (1,5 l), se le añadió CDI (280 g,

1,73 mol) en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h, después de lo cual se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (183,7 g, 1,88 mol) y TEA (261 ml, 1,88 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 h adicionales, después se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 h. El DCM se lavó con K₂CO₃ ac. saturado, se secó (K₂CO₃) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (298 g, 76 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,24-7,38 (m, 5 H), 4,37 (s, 2 H), 4,06-4,15 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 2,96 (s, 1 H), 2,30 - 2,40 (m, 2 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H).

Preparación 95

1-[3-(Benciloxi)ciclobutil]etanona

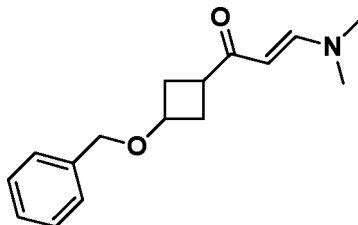


A una solución de 3-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (**Preparación 94**, 298 g, 1,2 mol) en THF (1,5 l), se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (1,3 mol) a aproximadamente -20 °C. Después de que se completara la adición de bromuro de metilmagnesio, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a aproximadamente 25 °C. Después, se añadió HCl ac. 0,5 M (2,5 l) y la mezcla se extrajo con Et₂O (1 l + 500 ml). Los extractos de Et₂O combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (194 g, 79 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 4,35 (s, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 0,5 H), 3,16 - 3,24 (m, 0,5 H), 2,75 - 2,87 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,04 (s, 1,5 H), 1,99 (s, 1,5 H), 1,87- 1,97 (m, 1 H).

Preparación 96

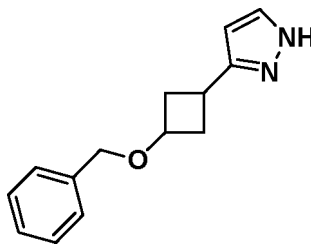
1-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



A una solución de 1-[3-(benciloxi)ciclobutil]etanona (**Preparación 95**, 194 g, 0,95 mol) en DMF (500 ml), se le añadió dimetilformamida dimetil acetal (285 g, 2,4 mol). La mezcla se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (258 g), que se usó sin purificación o caracterización adicional.

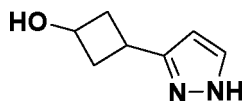
Preparación 97

5-[3-(Benciloxi)ciclobutil]-1H-pirazol

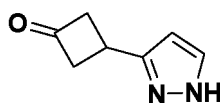


A una solución de 1-[3-(benciloxi)ciclobutil]-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (**Preparación 96**, 110 g, 0,42 mol) en MeOH (500 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (30 g, 0,6 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 12 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (79 g, 82 %), el cual se usó sin purificación o caracterización adicional.

Preparación 98

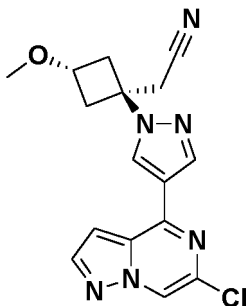
3-(1H-Pirazol-5-il)ciclobutanol

5 A una solución de 5-[3-(benciloxi)ciclobutil]-1H-pirazol (**Preparación 97**, 79 g, 0,35 mol) en metanol (800 ml) en un matraz de hidrogenación de 2 L, se le añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 %, 16 g). La mezcla se presurizó en hidrógeno (0,21 MPa) y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 12 h. Se añadió paladio adicional sobre carbono (Pd al 10 %, 16 g) y la hidrogenación se continuó durante aproximadamente 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (46 g, 96 %), el cual se usó sin purificación o caracterización adicional.

Preparación 9910 **3-(1H-pirazol-5-il)ciclobutano-1-ona**

15 A una solución de cloruro de oxalilo (7,8 ml, 0,09 mol) en DCM (50 ml) a aproximadamente -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de DMSO (12,7 ml, 0,18 mol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, después se añadió gota a gota 3-(1H-pirazol- 5-il)ciclobutanol (**Preparación 98**, 13,7 g, 0,09 mol) a esta temperatura. La mezcla resultante se mantuvo durante aproximadamente 30 min, después de lo cual se añadió gota a gota TEA (25 ml, 0,18 mol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a aproximadamente 25 °C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 3 h. Después, se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (100 ml). El DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (7,4 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,56 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 3,46 - 3,68 (m, 1 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H).
CLEM m/z =137,1 [MH]⁺

Preparación 10025 **2-((1r,3s)-1-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (isómero trans)**

Parte 1

30 A una solución de 2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetonitrilo (**Preparación 37**, isómero trans, 3399 mg, 12,58 mmol) en 1,4-dioxano (33 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (3510 mg, 13,8 mmol) y KOAc (3700 mg, 37,7 mmol). La mezcla se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió XPhos Pd G2 (1980 mg, 2,52 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía. El producto se agitó con EtOAc (10 ml) a aproximadamente 25 °C, después se añadió heptano (40 ml) y se dejó que se produjese la cristalización durante aproximadamente 30 min. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo en forma de un sólido de color blanco (1950 mg, 49 %).

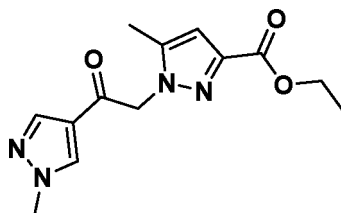
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 3,98 (tt, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 2,44 - 2,53 (m, 2 H), 1,33 (s, 12 H).
CLEM m/z = 318,0 [MH]⁺

Parte 2

Una solución de 2-((1*r*,3*s*)-3-metoxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutil)acetoniitrilo (**Parte 1**, 1950 mg, 6,15 mmol) y 4,6-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**Preparación 4**, 1160 mg, 6,15 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (9,22 ml) en 1,4-dioxano (25 ml) se purgó con argón durante aproximadamente 5 min, después de lo cual se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (157 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos de EtOAc y DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se calentó a aproximadamente 40 °C hasta que todo se disolvió, después se añadió heptano (10 ml) y se dejó que se produjese la cristalización durante aproximadamente 30 min. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1120 mg, 53 %). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título adicional (640 mg, 30 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H).

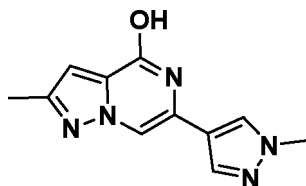
CLEM m/z = 343,3 [MH]⁺ (isótopo ³⁵Cl)

Preparación 101**5-Metil-1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**

Se combinaron 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (92 mg, 0,6 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona (**Preparación 6**, 134 mg, 0,66 mmol) y K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) en MeCN (2 ml) y la suspensión se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 16 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (125 mg, 5,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,26 (c, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,31 (t, 3 H).

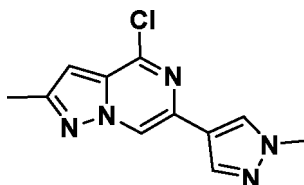
CLEM m/z = 277,1 [MH]⁺

Preparación 102**2-Metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ol**

A una solución de 5-metil-1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (**Preparación 101**, 125 mg, 0,45 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió NH₄OAc (105 mg, 1,06 mmol). La mezcla se calentó con irradiación con microondas a aproximadamente 105 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOH y se concentró de nuevo para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,25 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

CLEM m/z = 230,0 [MH]⁺

Preparación 103**4-Cloro-2-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina**

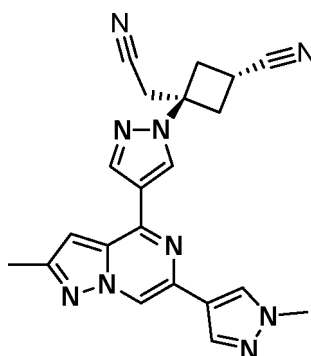
Se suspendió 2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (**Preparación 102**) en POCl_3 y se calentó a aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 6 h. La solución se concentró para proporcionar una muestra impura del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM $m/z = 248,0$ $[\text{MH}]^+$ (isótopo ^{35}Cl)

5 Ejemplo 36

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]

pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-

il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans)

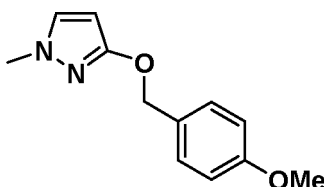


Una mezcla de 4-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (**Preparación 103**, 100 mg, 0,40 mmol), (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 91**, 132 mg, 0,42 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (16,5 mg, 0,02 mmol) y K_2CO_3 (167 mg, 1,21 mmol) se combinaron en una mezcla de 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 min, después se calentó a aproximadamente $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía y HPLC para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, 3 % en dos etapas).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,32 - 3,42 (m, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H).
CLEM $m/z = 398,0$ $[\text{MH}]^+$

Preparación 104

20 3-((4-Metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol

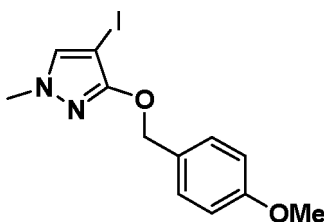


A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-ol (1,40 g, 14,3 mmol), DMF (30 ml) y K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol). Finalmente, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (2,32 ml, 17,1 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a aproximadamente $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 8 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (60 ml x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,6 g, 83 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38 (d, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 5,64 (d, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H). CLEM $m/z = 218,9$ $[\text{MH}]^+$

30 Preparación 105

4-Yodo-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol

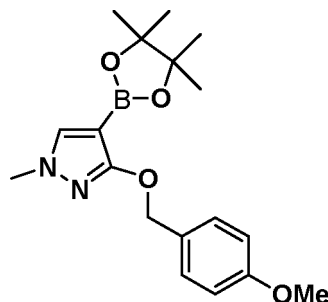


A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadieron 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol (**Preparación 104**,

1,0 g, 4,58 mmol) y MeCN (20 ml), después de lo cual, se añadieron nitrato de amonio cérico (1,51 g, 2,75 mmol) y yodo (698 mg, 2,75 mmol) a la mezcla. La mezcla de color pardo se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se inactivó con bisulfito sódico acuoso al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde (800 mg, 51 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (d, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H).

Preparación 106

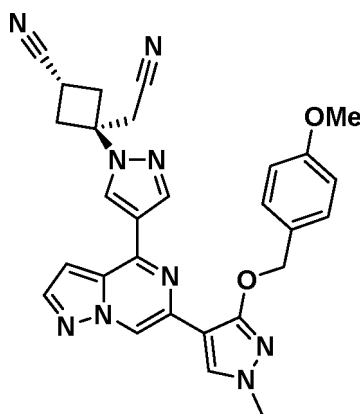
3-((4-Metoxibencil)oxi)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadieron 4-yodo-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol (**Preparación 105**, 800 mg, 2,32 mmol) y THF (16 ml). seguido de la adición gota a gota de cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 2,15 ml, 2,79 mmol) a la mezcla a aproximadamente -10 °C. La mezcla se agitó a una temperatura entre aproximadamente -18 °C y 10 °C durante aproximadamente 45 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (649 mg, 3,49 mmol) a la mezcla a aproximadamente -10 °C y la mezcla se dejó calentar a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 1,5 h. Se añadieron cloruro de isopropilmagnesio adicional (1,3 M en THF, 0,72 ml, 0,93 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (216 mg, 1,16 mmol) a la mezcla a aproximadamente -15 °C. La mezcla se dejó calentar a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NH₄Cl acuoso, saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,45 (m, 3 H), 6,88 (d, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H). CLEM m/z = 345,1 [MH]⁺

Preparación 107

(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo



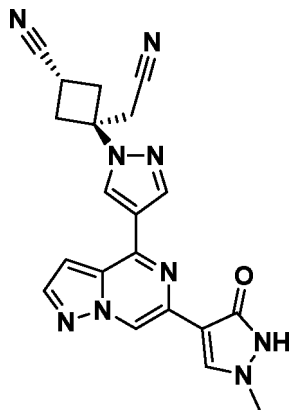
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se le añadieron (1r,3r)-3-(4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 75**, 300 mg, 0,88 mmol), 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**Preparación 106**, 367 mg, 1,07 mmol), dioxano (16 ml), XPhos Pd G2 (140 mg, 0,178 mmol) y K₃PO₄ ac. 2 M (3,55 ml, 7,11 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno, después se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (450 mg, 98 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,92 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H),

7,45 (s, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,55 - 3,59 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 2,94 (dd, 2 H).

CLEM m/z = 542,1 [MNa]⁺

Ejemplo 37

- 5 **(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans)**



10 Se agitaron (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (**Preparación 107**, 450 mg, 0,86 mmol) y TFA (13 ml) a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con DCM (40 ml) y MeOH (40 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ sólido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (54 mg, 16 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,76 (s a, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H).
CLEM m/z = 400,1 [MH]⁺

Evaluación biológica

Los compuestos de la invención se evaluaron mediante procedimientos *in vitro* para determinar su capacidad respectiva para inhibir las cinasas JAK (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3).

Formato de ensayo

20 La actividad inhibidora de JAK humana se determinó usando un ensayo microfluídico para controlar la fosforilación de un péptido sintético mediante el dominio de cinasa humana recombinante de cada uno de los cuatro miembros de la familia JAK, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las mezclas de reacción contenían 1 μM de un péptido sintético marcado con fluorescencia, una concentración menor que la K_m aparente y ATP 1 mM. Cada condición de ensayo se optimizó para la concentración de enzima y el tiempo de incubación a temperatura ambiente para obtener una tasa de conversión del 20 % al 30 % del producto peptídico fosforilado. Las reacciones se terminaron mediante la adición de tampón de parada que contenía EDTA. Utilizando la tecnología de cambio de movilidad LabChip 3000 (Caliper LifeScience), se tomaron muestras de cada reacción de ensayo para determinar el nivel de fosforilación. Esta tecnología está basada en la separación, permitiendo la detección directa de sustratos y productos marcados con fluorescencia. Las separaciones se controlan mediante una combinación de presión de vacío y fuerza de campo eléctrico optimizada para cada sustrato peptídico.

Protocolo de ensayo

Ensayo de enzima de calibrador JAK a 1 mM de ATP

35 Se añadieron compuestos a una placa de 384 pocillos. Las mezclas de reacción contenían HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,01 %, Tween 20 al 0,0005 %, ATP 1 mM y sustrato peptídico 1 μM. Los ensayos de JAK1 y TYK2 contenían 1 μM del péptido IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMqid) y los ensayos de JAK2 y JAK3 contenían 1 μM del péptido JAKtide (FITC-KGGEEEEEYFELVKK). Los ensayos se iniciaron mediante la adición de enzima JAK1 20 nM, JAK2 1 nM, JAK 1 nM o TYK2 1 nM y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas para JAK1, 60 minutos para JAK2, 75 minutos para JAK3 o 135 minutos para TYK2. Las concentraciones de enzimas y los tiempos de incubación se optimizaron para cada nueva preparación de enzimas y se modificaron ligeramente a lo largo del tiempo para garantizar fosforilación de 20 % a 30 %. Los ensayos se detuvieron con 15 μl de HEPES 180 mM, pH 7,4, EDTA 20 mM y reactivo de recubrimiento 3 al 0,2 %. Las placas de ensayo se colocaron en un instrumento LC3000 de Caliper Life Science y se tomaron muestras de cada pocillo usando condiciones de separación adecuadas para medir el péptido fosforilado y desfosforilado.

Análisis de datos

Los datos se recogieron usando el software analizador de pocillos de HTS de Caliper Life Sciences. La salida de datos para el análisis de datos es el porcentaje de producto convertido calculado a la altura máxima (ecuación 1).

Ecuación 1: $\% \text{ de producto convertido} = 100 * ((\text{producto}) / (\text{producto} + \text{sustrato}))$

- 5 El porcentaje de efecto a cada concentración de compuesto se calculó basándose en el pocillo de control positivo y negativo contenido dentro de cada placa de ensayo (ecuación 2). Los pocillos de control positivo contenían una concentración de saturación de un compuesto de control que producía un nivel de fosforilación similar al fondo (es decir, inhibía completamente JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2). Los pocillos de control negativo contenían DMSO solo (a la misma concentración que los pocillos compuestos) que se usó para establecer la actividad basal en el ensayo (es decir, JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 desinhibidos).

Ecuación 2: $\% \text{ de efecto} = 100 * ((\text{pocillo de muestra} - \text{control negativo}) / (\text{control positivo} - \text{control negativo}))$

El porcentaje de efecto se representó frente al compuesto de concentración del compuesto. Se ajustó una curva sigmoidea sin restricciones usando un modelo logístico de 4 parámetros y se determinó la concentración de compuesto necesaria para inhibición del 50 % (CI₅₀) (ecuación 3).

15 Ecuación 3: $y = ((\text{máx} - \text{mín}) / (1 + ((x / \text{CI}_{50})^s))) + \text{mín}$

En la que máx es la asíntota máxima (inhibición completa), mín es la asíntota mínima (sin inhibición) y s es el factor de pendiente. Los valores de CI₅₀ se indican en nM para cada compuesto:

Tabla I. Datos del calibrador de JAK

N.º de ejemplo	CI50 de TYK2 (nM)	CI50 de JAK1 (nM)	CI50 de JAK2 (nM)	CI50 de JAK3 (nM)
1	18	291	40	>9788
2	62	1057	299	>10000
3	64	2292	487	>10000
4	55	1338	141	>10000
5	35	1917	472	>10000
6	21	5720	500	>10000
7	7	250	37	6682
8	11	265	42	>9282
9	8	185	49	>10000
10	580	5709	1601	>10000
11	8	273	38	>6170
12	24	764	159	>10000
13	149	3228	487	>10000
14	81	1061	367	>10000
15	22	1495	228	>9121
16	16	664	99	10000
17	35	1728	205	10000
18	47	1079	206	10000
19	6	21	8	1051
20	16	383	74	>10000
21	34	1288	109	>10000
22	30	2544	127	>10000
23	9	431	26	9410
24	25	3550	432	>10000
25	23	319	99	>10000
26	21	713	158	>10000
27	24	737	171	>10000
28	27	1362	249	>10000

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de TYK2 (nM)	CI50 de JAK1 (nM)	CI50 de JAK2 (nM)	CI50 de JAK3 (nM)
29	352	3932	3041	>10000
30	7	174	71	>10000
31	38	>9857	324	>10000
32	17	2254	339	>10000
33	52	8717	444	>10000
34	11	96	19	3263
35	136	1915	268	>10000
36	1605	3521	755	>10000
37	32	3489	166	>10000

Los compuestos seleccionados se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la señalización de IL-12 en un ensayo de citometría de flujo de sangre completa humana. IL-12 señala a través de TYK2 y JAK2.

Ensayo de fosforilación de STAT4 inducida por IL-12 de sangre completa humana

5 Los artículos de prueba se prepararon como reservas de 30 mM en DMSO. Se creó una serie de diluciones 2,5 de 11 puntos en DMSO con una concentración máxima de 10 mM. Se realizó dilución adicional mediante la adición de 4 µl de las soluciones de artículos de prueba anteriores en 96 µl de PBS con una concentración máxima de 400 µM. Se recogió sangre completa humana de donantes sanos mediante punción venosa en tubos de recogida Vacutainer que contenían heparina de sodio (n.º de catálogo 366480; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). La sangre se calentó a 10 37 °C antes de su uso. La sangre completa humana se dividió en alícuotas (90 ml/pocillo) en placas de fondo en V de 96 pocillos, de pocillos profundos, y se trató con compuestos a 11 concentraciones diferentes (DMSO final 0,2 %) a 37 °C durante 60 minutos. Esto se siguió de una exposición a IL-12 (5 ml/pocillo; final, 5 ng/ml) durante 15 minutos. Las muestras se trataron con tampón de lisado/fijado 1X caliente (700 ml/pocillo) para finalizar la activación y se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 20 minutos para lisar los glóbulos rojos. Las placas se centrifugaron a 15 300 x g durante 5 minutos, se aspiró el sobrenadante y las células se lavaron con 800 ml por pocillo de tampón de tinción (PBS que contenía suero bovino fetal al 0,5 % y azida sódica al 0,01 %). Los sedimentos celulares lavados se resuspendieron con 350 ml/pocillo de metanol al 90 % preenfriado y se incubaron a 4 °C durante 30 minutos. Las placas se centrifugaron a 300 x g durante 5 minutos, se aspiró el sobrenadante que contenía metanol al 90 % y las células se lavaron con 800 ml/pocillo de tampón de tinción. Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de tinción que contenía anti-pSTAT4-AlexaFluor647 (dilución 1 a 150, 150 ml/pocillo) y se incubaron a temperatura ambiente en oscuridad durante una noche.

Las muestras se transfirieron a placas con fondo en U de 96 pocillos y se realizó análisis de citometría de flujo en un FACSCalibur o LSRFortessa equipado con un cargador de placas HTS (BD Biosciences). La población de linfocitos se seleccionó para el análisis de histograma de pSTAT4. La fluorescencia de fondo se definió usando células no estimuladas y se colocó una ventana al pie del pico para incluir una población seleccionada al -0,5 %. El análisis estadístico del histograma se realizó utilizando software CellQuest[®] Pro versión 5.2.1 (BD Biosciences) o FACSDiva versión 6.2 (BD Biosciences). Las unidades de fluorescencia relativa (UFR), que miden el nivel de fosfo STAT4, se calcularon multiplicando el porcentaje de población positiva y su fluorescencia media. Se normalizaron datos de 11 concentraciones de compuestos (individual en cada concentración) como un porcentaje de control basado en la fórmula:

$$\% \text{ de control} = 100 \times (A - B)/(C - B)$$

en la que A es la UFR de los pocillos que contienen compuesto e IL-12, B es la UFR de los pocillos sin IL-12 ni compuesto (fluorescencia mínima) y C es la UFR de los pocillos que contienen solo IL-12 (fluorescencia máxima). Se determinaron las curvas de inhibición y los valores de CI₅₀ usando el software Prism versión 5 (GraphPad, La Jolla, CA).

Tabla II. Datos de IL-12 de sangre completa humana.

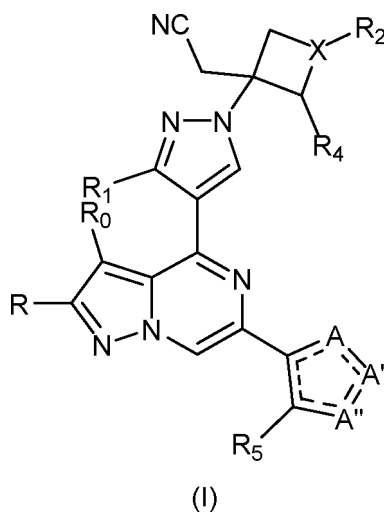
Número de ejemplo	CI ₅₀ de IL-12 de SCH (nM)
1	162
3	203
7	41
19	28
20	50

(continuación)

Número de ejemplo	CI₅₀ de IL-12 de SCH (nM)
23	34
25	59
27	86
30	46
32	130

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A, A' y A'' son independientemente O, C=O, C-R' o N-R'', en el que R' y R'' pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR⁶, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆), y R'' puede estar presente o ausente y está presente cuando las reglas de valencia lo permitan, y en el que no más de una de A, A' y A'' es O o C=O;

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆;

R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxil(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxil, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxil o alquilo C₁-C₆;

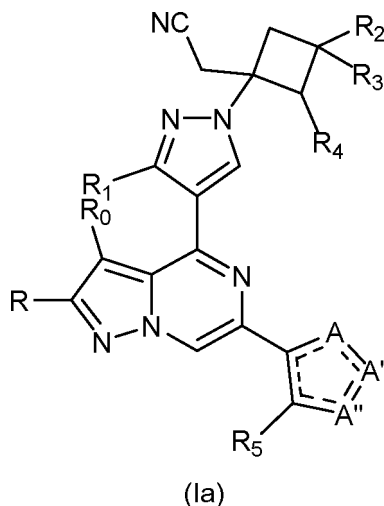
X es C-R₃ o N, en el que R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆;

R₄ y R₅ son independientemente H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxil(alquilo C₁-C₆);

R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxil; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, CN o alquilo C₁-C₆;

y, n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A, A' y A'' son independientemente O, C=O, C-R' o N-R'', en el que R' y R'' pueden ser independientemente H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆), y R'' puede estar presente o ausente y está presente cuando las reglas de valencia lo permitan, y en el que no más de una de A, A' y A'' es O o C=O;

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆;

R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, hidroxi(alquil C₁-C₆-), fenil(alquil C₁-C₆-), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆;

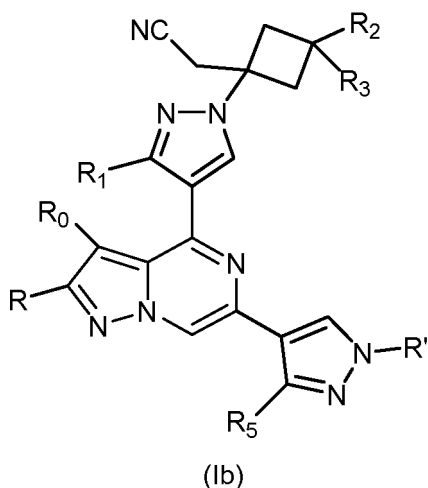
R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆;

R₄ y R₅ son independientemente H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆-);

R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquil C₁-C₆-) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆;

y, n es 0, 1, 2 o 3.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆-);

R₀ y R son independientemente H, Br, Cl, F o alquilo C₁-C₆;

R₁ es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆);

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₆), fenil(alquilo C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxi o alquilo C₁-C₆;

R₃ puede ser H o alquilo C₁-C₆;

R₅ es independientemente H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquilo C₁-C₆-);

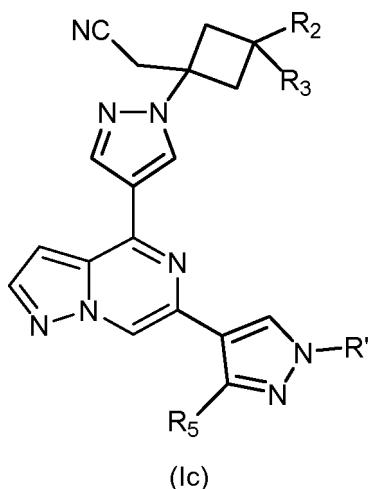
R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆-) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxi; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, CN o alquilo C₁-C₆;

y,

n es 0, 1, 2 o 3.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R'' es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (Ic):

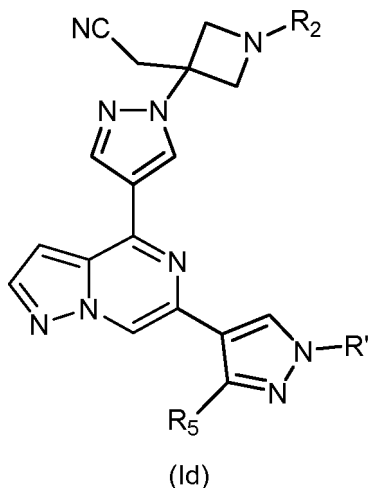


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

- 5 R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquil C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆);
 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquil C₁-C₆), fenil(alquil C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxí, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxí o alquilo C₁-C₆;
 10 R₃ es H, alquilo C₁-C₆, amino, ciano o alcoxi C₁-C₆;
 R₅ es H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆);
 R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquil C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxí; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxí, CN o alquilo C₁-C₆;
 15 y, n es 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R'' es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (Id):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

- R'' es H, -COR₆, -CONR₇R₈, alquilo C₁-C₆ o hidroxi(alquil C₁-C₆);
 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxi(alquil C₁-C₆), fenil(alquil C₁-C₆), formilo, heteroarilo, heterocíclico, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxí, cicloalquil C₃-C₈, -SO₂NR₇R₈ y -SO₂-R₉, en el que R₉ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir
 25

o sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alquilo C₁-C₆;

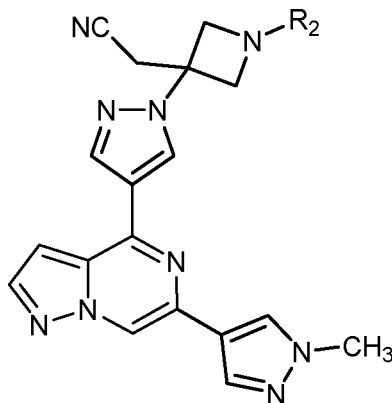
R₅ es H, amino, alquil C₁-C₆- o hidroxilo(alquil C₁-C₆-);

R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxilo; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, CN o alquilo C₁-C₆;

y, *n* es 0, 1, 2 o 3.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R" es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

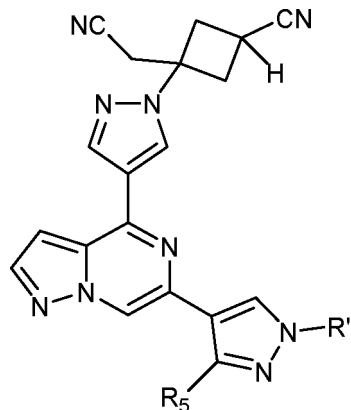
R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-, hidroxilo(alquil C₁-C₆-), fenil(alquil C₁-C₆-), formilo, heteroarilo, heterocíclico-COR₆-, -OCOR₆-, -COOR₆-, -CONR⁷R⁸ y -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈-, -SO₂NR⁷R⁸ y -SO₂-R⁹, en el que R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alquilo C₁-C₆;

R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halo, CN o hidroxilo; o, R₇ y R₈ junto con el átomo unido al mismo forman un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, CN o alquilo C₁-C₆;

y, *n* es 0, 1, 2 o 3.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R₂ es -(CH₂)_n-W, en el que W es ciano y *n* es 1, 2 o 3.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura (If):



(If)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R" es H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquil (alquil C₁-C₆); y,
R₅ es H, amino, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquil (alquil C₁-C₆).

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R" es alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1,3-dil)diacetónitrilo;
2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;
- 10 5-(4-(1-(1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoxiciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
- 15 (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo;
- 20 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxiciclobutil)acetónitrilo;
2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo;
(1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo (isómero trans);
(1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo; y,
- 25 o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-1-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso como un medicamento.

35 17. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de Tyk2.

40 18. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o afección es una afección inflamatoria o autoinmunitaria.

45 19. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o afección se selecciona de inflamación, enfermedad autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus cutáneo, lupus del sistema nervioso central, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, diabetes de tipo I, polimiositis, dermatomiositis, interferonopatías de tipo I, incluyendo síndrome de Aicardi-Goutières y otras enfermedades mendelianas de sobreexpresión de interferón de tipo I, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple recurrente recidivante, cirrosis biliar primaria también conocida como colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunitaria, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, psoriasis, dermatomiositis, esclerodermia, dermatitis atópica, vitíligo, alopecia areata, espondilopatía, espondilitis anquilosante, enfermedad de Alzheimer y neuroinflamación.

50 20. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo.

55 21. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección es enfermedad inflamatoria intestinal.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección es enfermedad de Crohn.
- 5 23. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección es colitis ulcerosa.
24. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección es psoriasis.
- 10 25. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o afección es diabetes de tipo I.