

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 636**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/US2014/065594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14806145 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3068785**

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

30 Prioridad:

14.11.2013 US 201361904116 P

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

25.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 744 636 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a pirazoles sustituidos novedosos útiles como inhibidores de proteína quinasa. Esta invención también se refiere a los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas y de otros tipos, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

10

Antecedentes de la invención

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

15

20

25

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

30

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

35

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

40

La caseína quinasa 1 δ y la caseína quinasa 1 ϵ de mamífero son reguladores clave de diversos procesos de crecimiento y supervivencia celular, incluyendo la señalización de Wnt, la reparación del ADN y los ritmos circadianos. Tienen un dominio de quinasa que es similar a los de otras isoformas. Sin embargo, los dominios N-terminal y C-terminal de los mismos son diferentes a los de otras isoformas. El dominio C-terminal tiene una pluralidad de sitios de autofosforilación y se considera que está implicado en la regulación de la actividad autoenzimática. La fosforilación de p53 por caseína quinasa 1 δ o caseína quinasa 1 ϵ lleva a un cambio consiguiente en la interacción entre p53 y mdm2. También se sabe que la caseína quinasa 1 ϵ o la caseína quinasa 1 δ está implicada en una proteína reguladora asociada a la formación de un huso como cuerpo central durante la división celular y que la caseína quinasa 1 δ o la caseína quinasa 1 ϵ está implicada en la apoptosis mediada por TRAIL (factor inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) y FAS. Además, se ha comunicado que la inhibición de caseína quinasa 1 ϵ o de caseína quinasa 1 δ por un compuesto inhibidor de caseína quinasa 1 no selectivo, IC261, reduce el crecimiento de tumores pancreáticos *in vitro* e *in vivo* (Brockschmidt et al., Gut, 57(6):799-806 (2008)). Por tanto, podría esperarse que un medicamento que inhibe la función de caseína quinasa 1 δ o de caseína quinasa 1 ϵ ejerza efectos fenotípicos y terapéuticos importantes ampliamente en el desarrollo y enfermedad, especialmente el cáncer. El documento FR 2960876 divulga derivados de 3,4-dihidropirrol[1,2-A]pirazina útiles como inhibidores de la caseína quinasa 1 δ/ϵ .

50

55

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

60

Sumario de la invención

65

La invención se refiere a compuestos de pirazol sustituidos de fórmulas (III)-(IV) o a estereoisómeros, tautómeros,

sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que inhiben enzimas proteína quinasa, especialmente proteína quinasa CK1 para el tratamiento del cáncer.

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

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

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

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

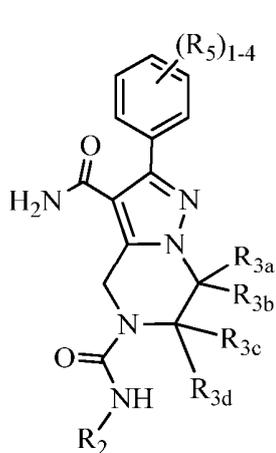
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

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

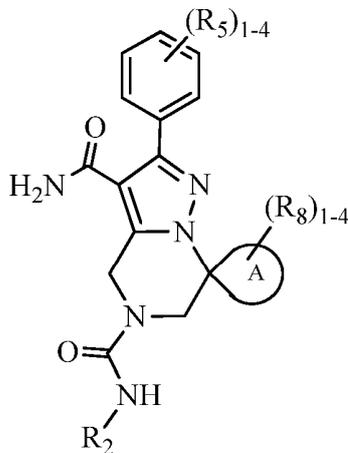
Descripción detallada de la invención

25 La invención proporciona compuestos de pirazol sustituidos novedosos útiles como agentes terapéuticos, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos novedosos y métodos de uso de tales compuestos.

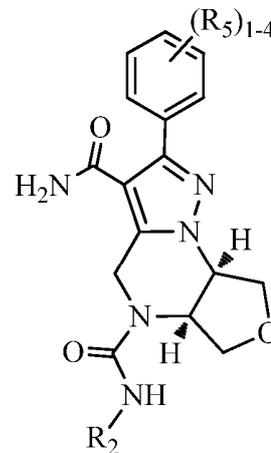
De acuerdo con la invención, se divulgan compuestos de Fórmula (III), (IV) o (V):



(III)



(IV)

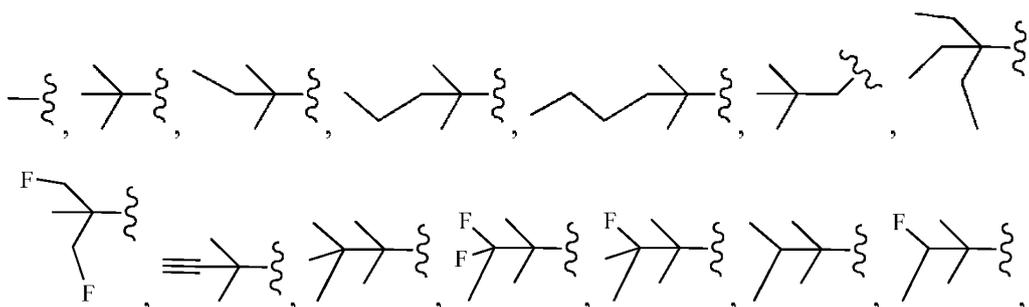


(V)

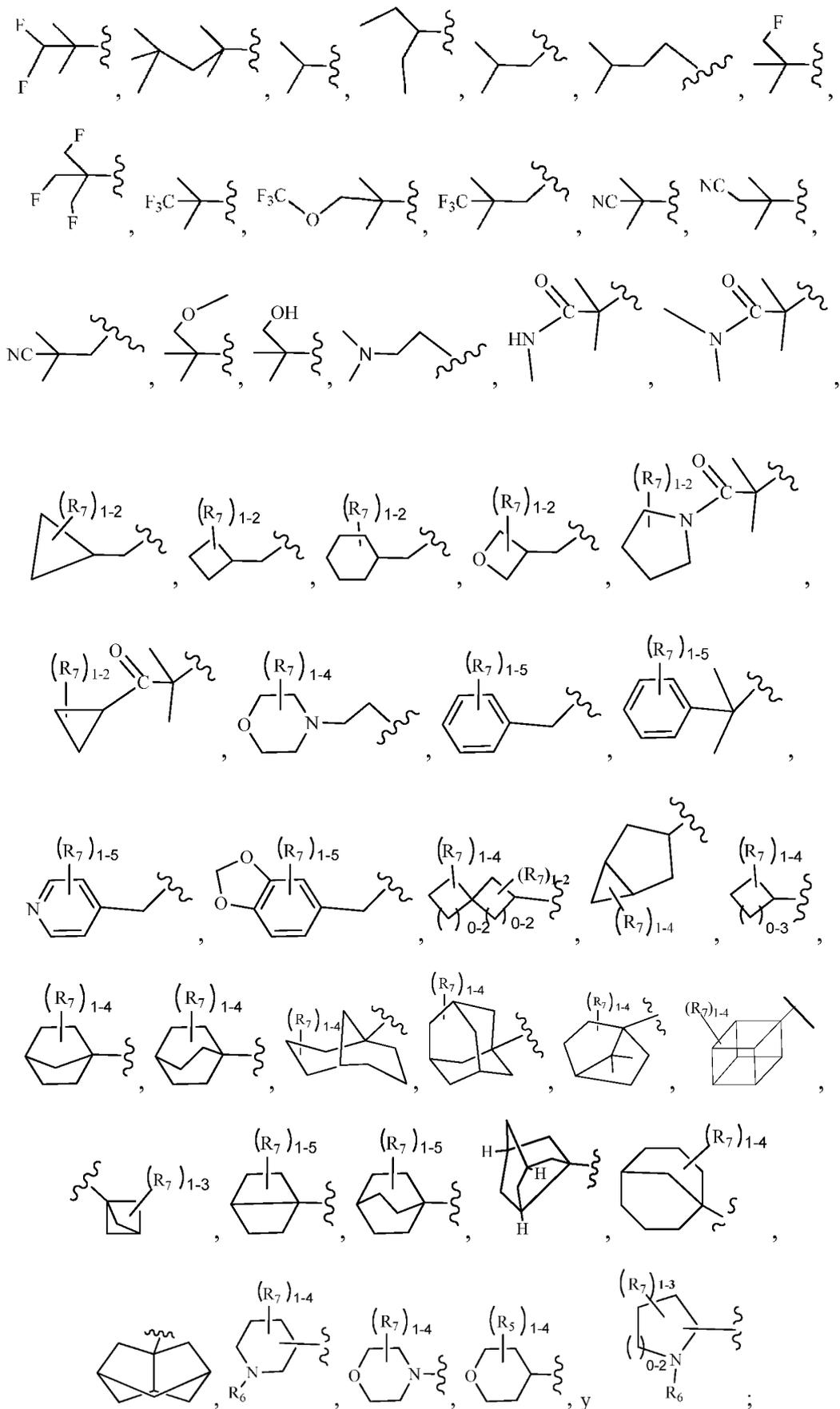
30

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

35 El anillo A es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicilo;
R₂ se selecciona independientemente entre

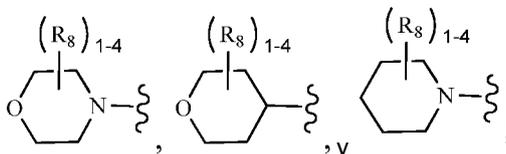


40



R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂O-alquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂O-alquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y -CH₂-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre

5



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

R₆ se selecciona independientemente entre H, -C(=O)R_b, -CO(=O)R_b, -S(O)_pR_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

10

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

15

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

20

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

20

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

y en donde, para los compuestos de Fórmula (III):

25

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

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

30

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

35

y en donde, para los compuestos de Fórmula (IV) y (V):

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

40

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

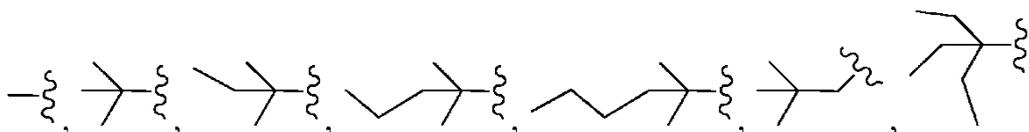
45

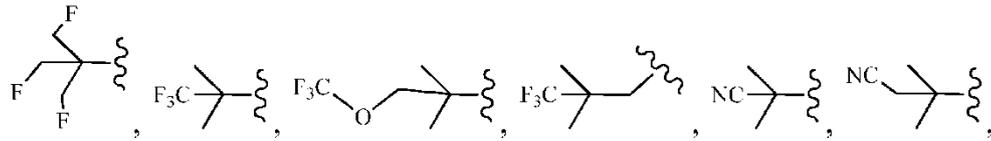
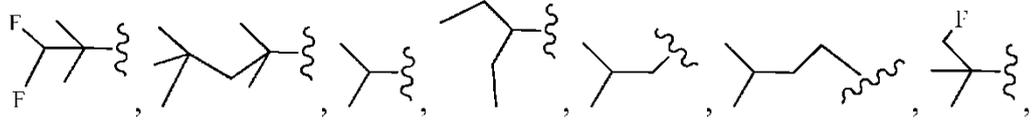
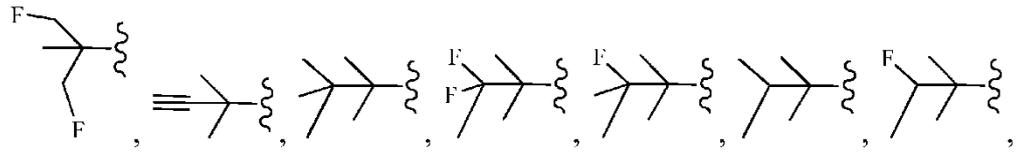
R₈, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, CO₂H, -(CH₂)_rOR_b y -(CH₂)_rNR_aR_a.

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

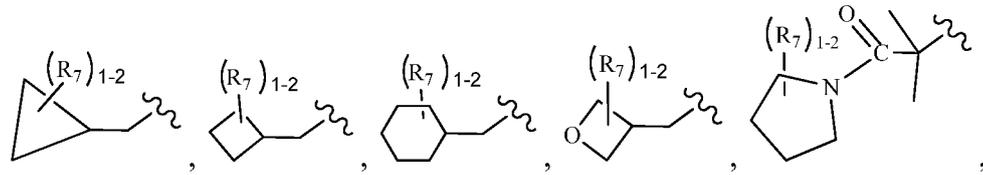
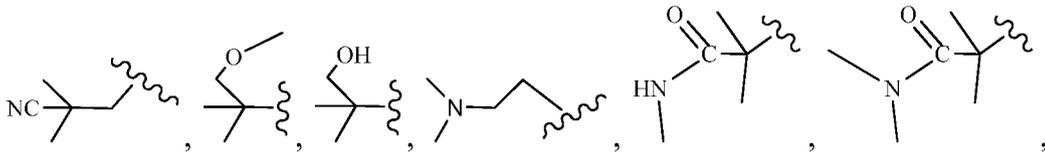
R₂ se selecciona independientemente entre

50

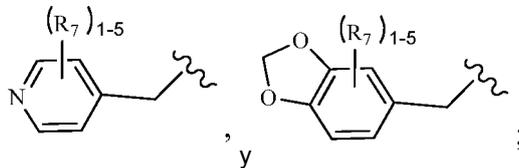
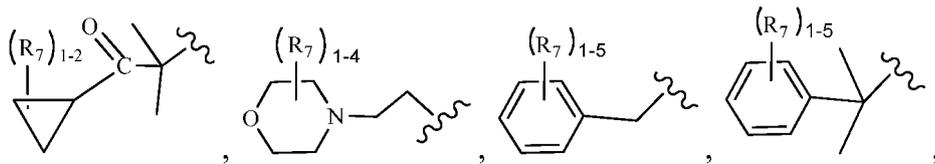




5

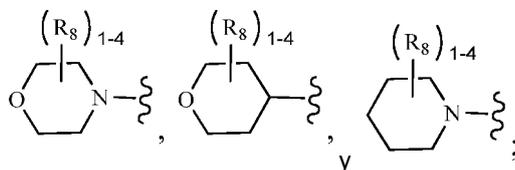


10



15

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂O-alquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂O-alquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y -CH₂-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre



20

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

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

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

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

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

15 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

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

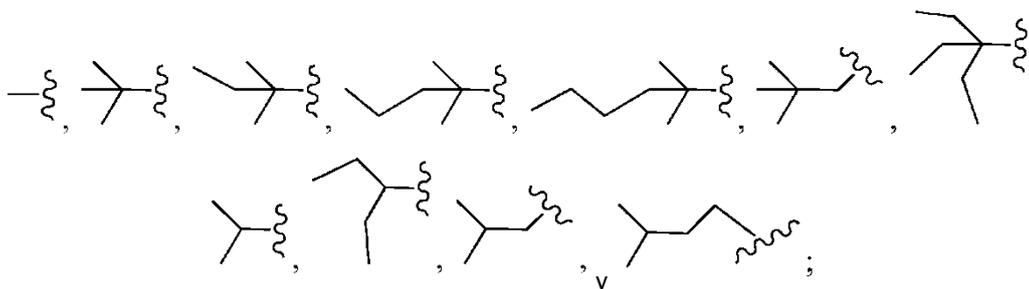
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

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

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

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

30 R₂ se selecciona independientemente entre



35 R_{3a} y R_{3b} son independientemente H;

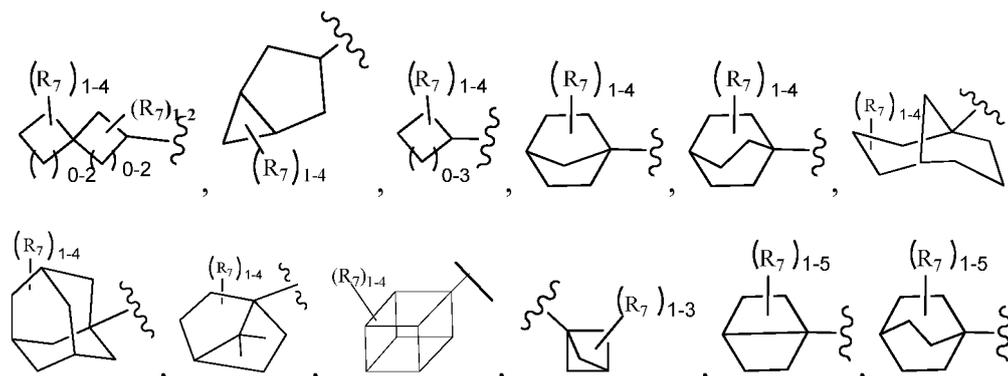
R_{3c} y R_{3d} son independientemente H; y

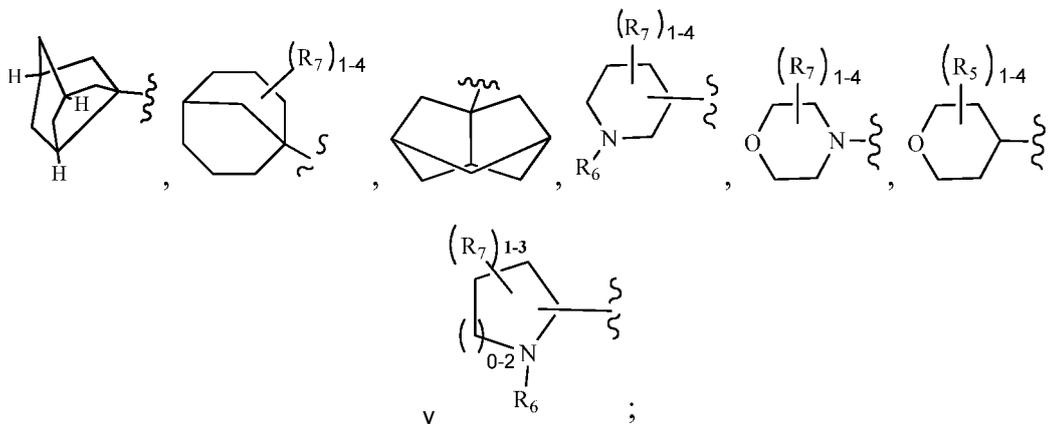
R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

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

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

45 R₂ se selecciona independientemente entre

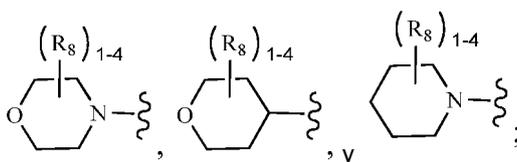




5

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂O-alquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂O-alquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y -CH₂-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre

10



15

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

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

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

20

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

25

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

30

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

35

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

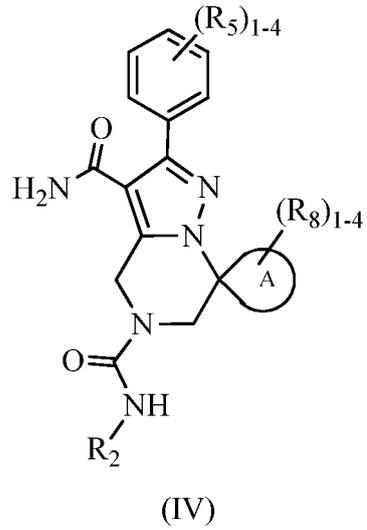
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

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

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

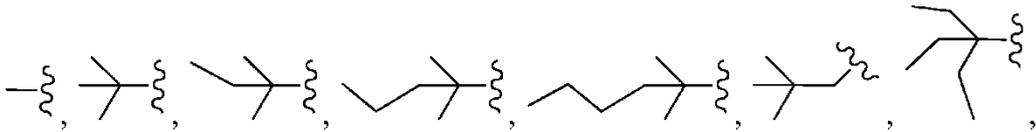
40

En otro aspecto, se divulgan compuestos de fórmula (IV) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos,

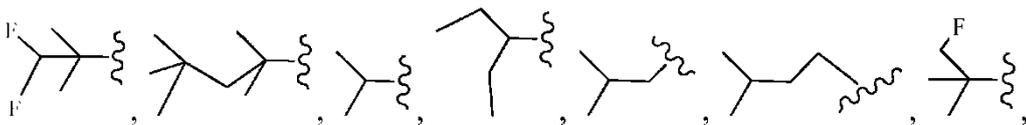
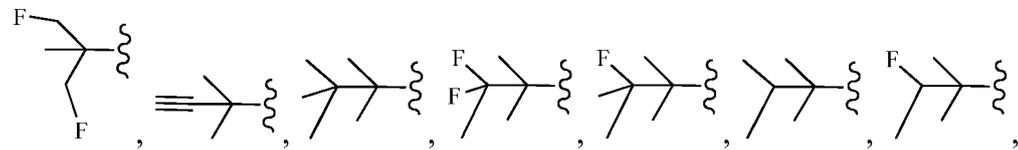


en donde:

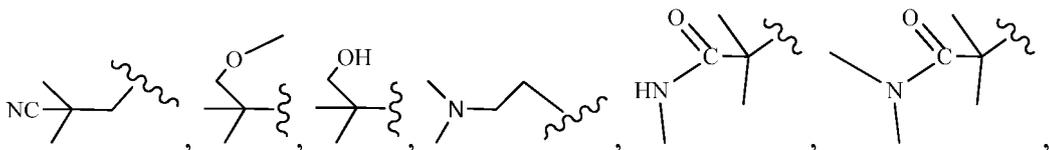
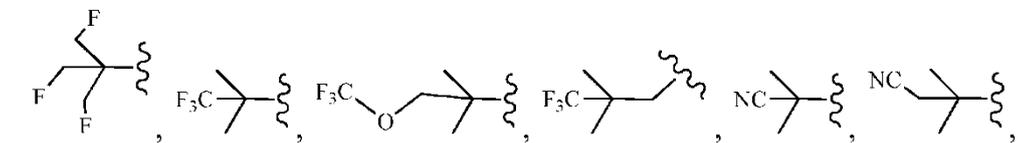
- 5 El anillo A es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicilo;
R₂ se selecciona independientemente entre

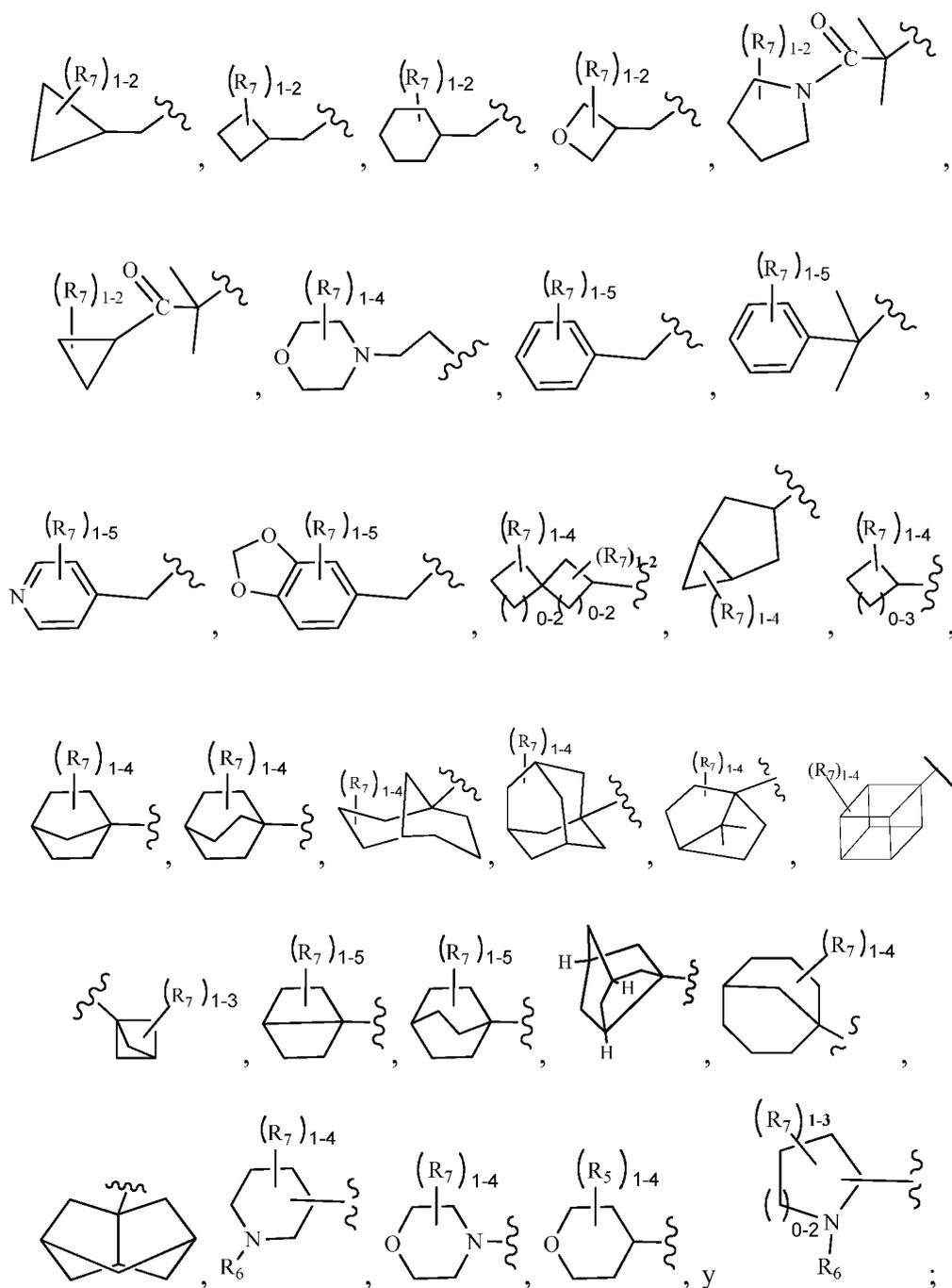


10



15





5

10

15

20

25

R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, F, Cl, Br, -S(O)_pR_c, -CN, -OR_b, NR_aR_a, cicloalquilo C₃₋₆, arilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R₆ se selecciona independientemente entre H, -C(=O)R_b, -CO(=O)R_b, -S(O)_pR_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R₇, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NO₂, -OR_b, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)R_b, -NHC(=O)OR_b, -OC(=O)NR_aR_a, -NHC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -S(O)₂NR_aR_a, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R₈, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e, CO₂H, -(CH₂)_rOR_b, y -(CH₂)_rNR_aR_a;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆

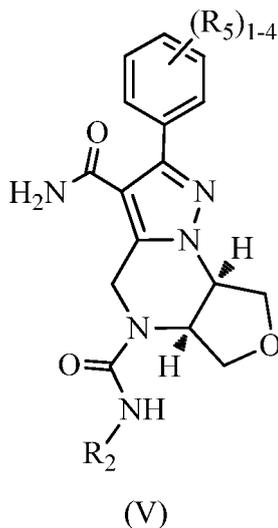
sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

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

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

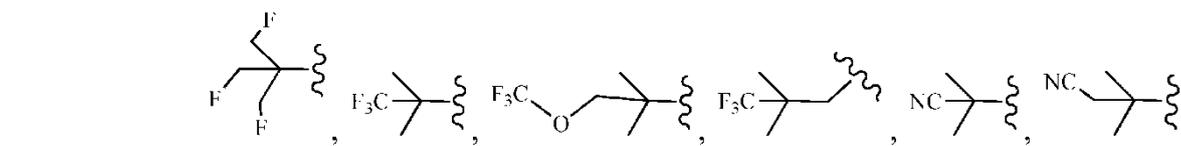
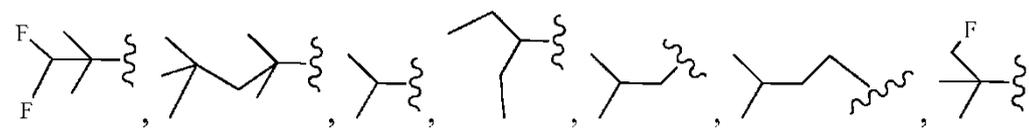
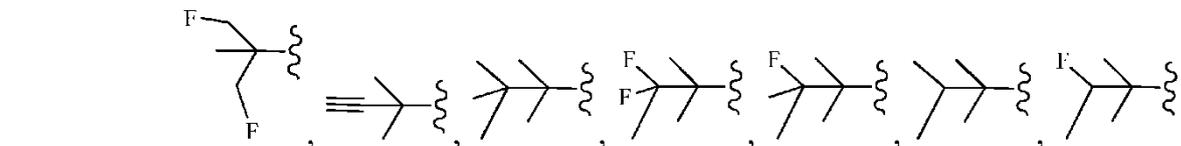
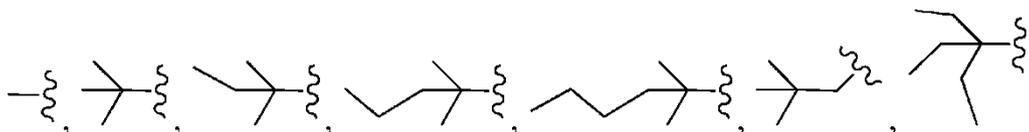
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

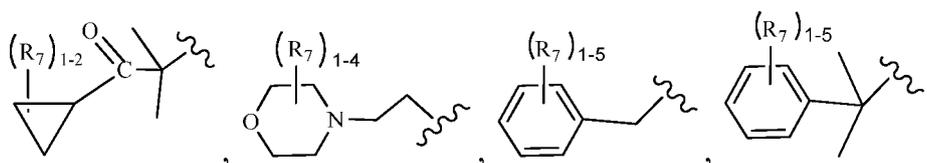
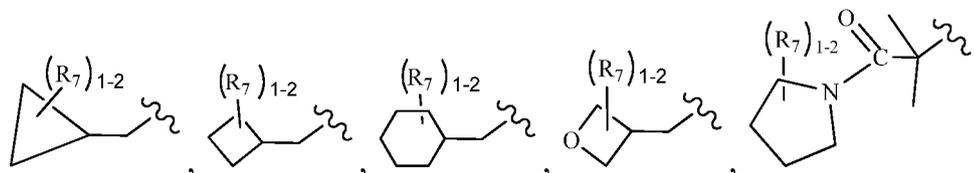
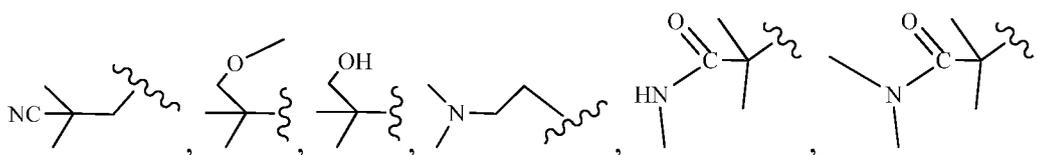
10 En otro aspecto, se divulgan compuestos de fórmula (V) incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos,



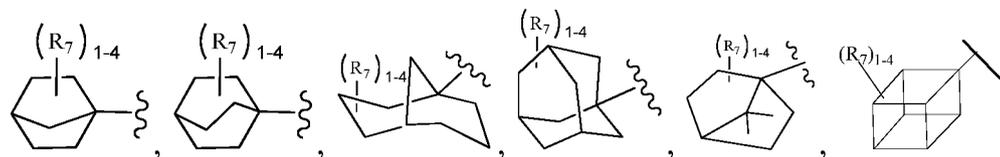
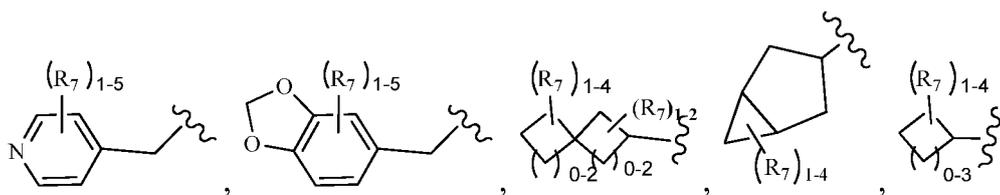
en donde:

15 R₂ se selecciona independientemente entre

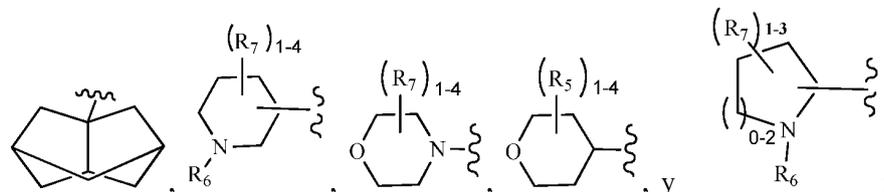
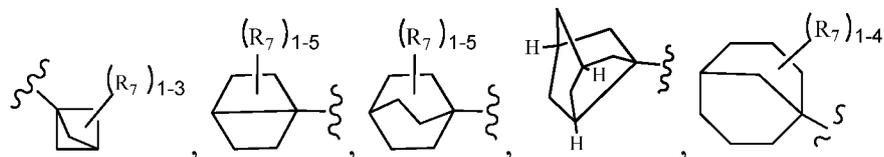




5



10



15

R_5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , F, Cl, Br, $-S(O)_pR_c$, $-CN$, $-OR_b$, NR_aR_a , cicloalquilo C_{3-6} , arilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclo sustituido con 0-3 R_e ;

R_6 se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)R_b$, $-CO(=O)R_b$, $-S(O)_pR_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

20

R_7 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_b$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6}

sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

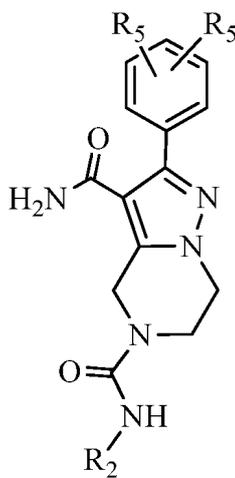
5 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

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

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

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

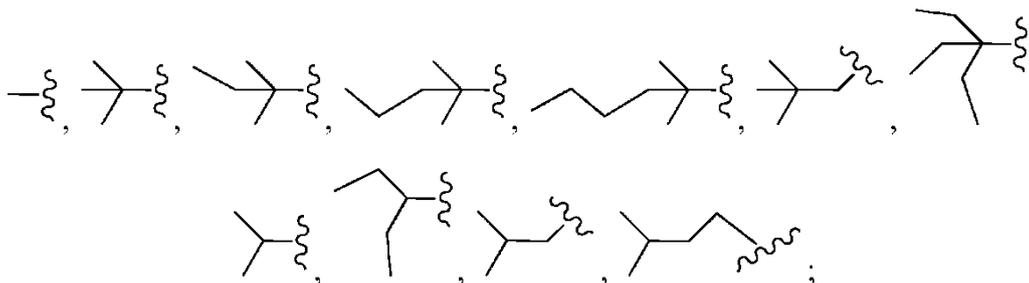
En otra realización, se divulgan compuestos de fórmula (VI):



(VI)

15 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde:

20 R₂ se selecciona independientemente entre



25

y R₅, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualesquiera compuestos o cualquier subconjunto de la lista de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

35 Los compuestos de la invención pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como dicitohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales se pueden formar tal como conocen los expertos en la materia.

40 Los compuestos para la invención pueden formar sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros adicionales (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y

similares). Dichas sales se pueden formar tal como conocen los expertos en la materia.

Además, se pueden formar iones híbridos ("sales internas").

- 5 Se pretende también que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de lo contrario.

- 10 Se deberá entender además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención también están incluidos en el alcance de la invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Los compuestos de la invención pueden encontrarse o bien en forma libre o de hidrato.

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

Definiciones

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

- 45 De acuerdo con una convención usada en la técnica,



- 50 se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

- 55 Como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenos" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_{1-10} " (o alquilenos), pretende incluir grupos alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} . Además, por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, f-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que

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

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

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

Como se usa en la presente memoria, "carbociclo", "residuo carbocíclico" o "carbociclilo" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", "residuo carbocíclico" o "carbociclilo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

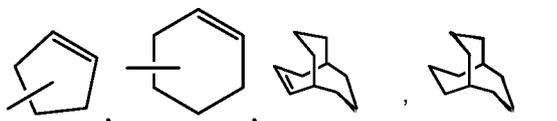
El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 15 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Los grupos arilo que son bicíclicos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

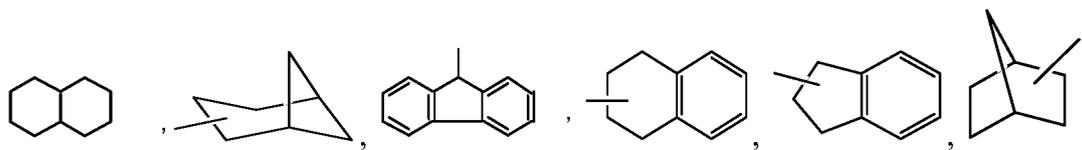
Los términos "ariloxi", "arilamino", "arilalquilamino", "ariltio", "arilalcanoilamino", "arilsulfonilo", "arilalcoxi", "arilsulfinito", "arilheteroarilo", "arilalquiltio", "arilcarbonilo", "arilalquenilo" o "arilalquilsulfonilo" se refieren a un arilo o arilo sustituido unido a un oxígeno; un amino;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

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

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tiene de uno a cuatro triples enlaces.

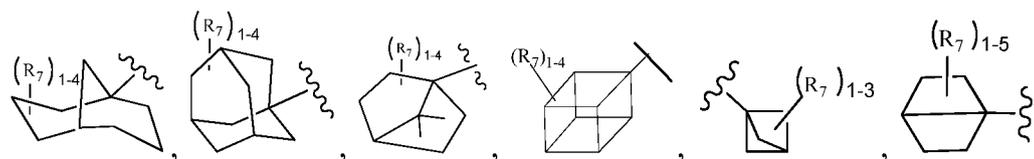
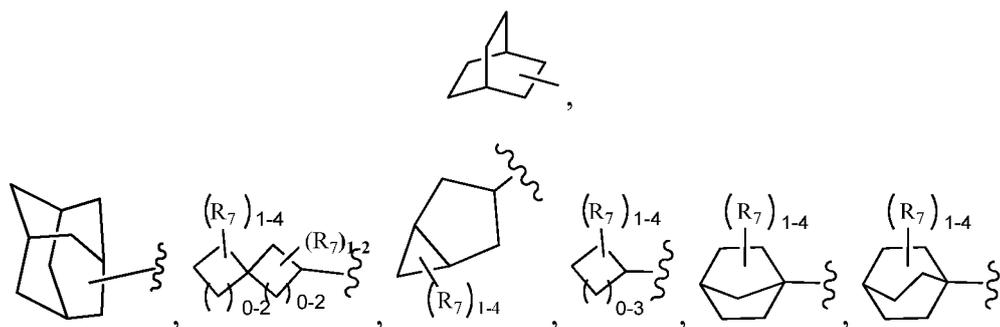
El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido, preferiblemente que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 carbonos por anillo. Los grupos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo,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



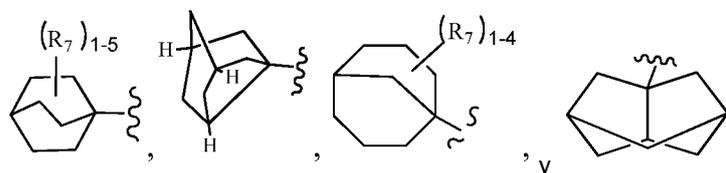


y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o de los anillos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

5



10



15

El término "cicloheteroalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un radical de anillo de 4-12 miembros saturado o parcialmente saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. El cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S. El anillo de cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces. Este puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, enlazado por puentes o espiro. Por ejemplo, heterocicloalquilo (C₃₋₉) significa un radical de anillo que contiene 3-9 átomos de carbono en el anillo. El término "cicloheteroalquilo" o "heterocicloalquilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles. Cuando el heteroátomo es un átomo de nitrógeno de anillo conectado a otros átomos en el anillo solo por enlaces simples, puede estar sustituido. Sustituyentes a modo de ejemplo, salvo que se indique lo contrario, incluyen H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (preferiblemente, H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₃-carbonilo), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, alquilo, etc. Cuando el heteroátomo es S, este puede estar opcionalmente mono o dioxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)₂-).

20

25

30

35

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

sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", "heterocicilo", "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico", este pretende incluir heteroarilo.

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

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

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

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

35 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p) y opcionalmente pueden cuaternizarse los átomos de nitrógeno.

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

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

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

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

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

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

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

20 Utilidad

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

25 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la invención tienen una utilidad particular en el tratamiento de afecciones proliferativas asociadas a la modulación de la actividad quinasa y en particular, la inhibición de las actividades serina/treonina quinasa. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar trastornos proliferativos asociados a la actividad quinasa anómala. Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" abarcan medidas tanto de respuesta como profilácticas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o el trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o
30 enfermedad y/o aliviar, recuperar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

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

35 El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en el presente documento puede aplicarse como una terapia individual o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Dicho tratamiento puede conseguirse mediante la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación. Los compuestos de la invención pueden usarse de manera secuencial con agentes y tratamientos anticancerígenos y citotóxicos conocidos, incluyendo radiación cuando a una formulación de combinación es inapropiada.

45 El término agente "anticancerígeno" incluye cualquier agente conocido que es útil para el tratamiento del cáncer incluyendo los siguientes: 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, ZOLADEx®; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF (AVASTIN®) y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055; inhibidores de HER 1 y HER 2 incluyendo anticuerpos anti-HER2 (HERCEPTIN®); inhibidores de EGFR incluyendo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 y cetuximab; inhibidores de Eg5, tales como SB-715992, SB-743921 y MKI-833; inhibidores de pan Her, tales como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, y GN-572016; inhibidores de Src, por ejemplo, GLEEVEC® y dasatinib; CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca), tamoxifeno; inhibidores de MEK-1 quinasa, inhibidores de MAPK quinasa, inhibidores de PI3 quinasa; inhibidores de PDGF, tales como imatinib; agentes antiangiogénicos y anti vasculares que, al interrumpir el flujo sanguíneo a los tumores sólidos, hacen que las células cancerosas sean quiescentes privándolas de nutrición; castración, que hace que los carcinomas dependientes de andrógenos sean no proliferativos; inhibidores de tirosina quinasa no receptores y receptoras; inhibidores de la señalización de integrinas; agentes que actúan con la tubulina tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metiltiliometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butil-3'-N-terc-butiloxicarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxabicyclo [14.1.0]heptadecano-5,9-diona (ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos; otros inhibidores de CDK, inhibidores del ciclo celular antiproliferativos, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I,
65

camptotecina, topotecán, SN-38; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tales como antagonistas de purina (por ejemplo, 6-tioguanina y 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, por ejemplo, DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa; inhibidores de mTOR; y factores de crecimiento hematopoyético.

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

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

(i) agentes antiangiogénicos que funcionan mediante mecanismos diferentes a los definidos anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, los inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano), antihormonas, antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona acetato), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina acetato, leuprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador del plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función de factores de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo, EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, tales inhibidores incluyen anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptor del factor de crecimiento tales como AVASTIN® (bevacizumab) y ERBITUX® (cetuximab); inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa);

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

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son de interés por sus efectos antiproliferativos. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia gama de enfermedades incluyendo cáncer, psoriasis y artritis reumatoide.

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

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

Debido a la función clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presenta una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de una angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica y enfermedad inflamatoria del intestino.

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

Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otras enfermedades cancerosas (tales como leucemia mielógena aguda) que pueden estar asociadas a rutas de transducción de señales que funcionan a través de quinasas tales como DYRK1a, CDK y GSK3 β . Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la invención pueden contener agentes terapéuticos distintos y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol, y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección de embolada local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa modelo 5400 Deltac CADD-PLUS®.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio para la afección que vaya a tratarse, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco que se va a suministrar. En general, para enfermedades relacionadas con la piel se prefiere la administración tópica y para afecciones cancerosas o precancerosas se prefiere tratamiento sistemático, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden suministrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles o no ac.); por vía nasal, tal como mediante pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o por vía

liposómica. Pueden administrarse formulaciones de unidades de dosificación que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Como ejemplos de composiciones para administración tópica se incluyen un excipiente tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Como ejemplos de composiciones para administración oral se incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden suministrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión o liofilizados. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también pueden incluirse excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para permitir la adhesión a mucosas, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes de control de la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.

Como ejemplos de composiciones para administración nasal mediante aerosol o inhalación, se incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Como ejemplos de composiciones para administración parenteral se incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados, no tóxicos y aceptables por vía parenteral, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Como ejemplos de composiciones para administración rectal se incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto humano, la dosificación diaria se determinará normalmente por el médico encargado, variando la dosificación generalmente de acuerdo con la edad, el peso, el sexo y la respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente. Las cantidades de dosificación ilustrativas para un mamífero pueden incluir de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1 - 1000 mg/kg; 1 - 50 mg/kg; 5 - 250 mg/kg; 250 - 1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto concreto puede modificarse y dependerá de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero, tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir a todos los sujetos, con máxima preferencia especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de enzima proteína quinasa.

Si se formula como una dosis fija, un producto de combinación puede, por ejemplo, utilizar una dosificación del compuesto de la invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y la dosificación de otro agente/tratamiento anticancerígeno dentro del intervalo de dosificación aprobado para tal agente/tratamiento anticancerígeno conocido. Si un producto de combinación es inapropiado, los compuestos de la invención y el otro agente/tratamiento anticancerígeno pueden, por ejemplo, administrarse de forma simultánea o secuencial. Si se administra secuencialmente, la presente invención no está limitada a secuencia de administración particular alguna. Por ejemplo, compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes o bien después de la administración del agente o tratamiento anticancerígeno conocido.

Ensayos biológicos

Ensayos de quinasa CK1ε y CK1δ

5 El ensayo de la quinasa se realizó en placas de 384 pocillos. El volumen de ensayo final fue de 30 µl, preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima, sustratos (péptido fluoresceinado FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, MgCl₂ 30 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 22 horas y se terminaron añadiendo 45 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el instrumento Caliper LABCHIP®3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato no fosforilado y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en el ensayo fueron CK1ε o CK1δ 200 pM, ATP 50 µM, FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH 1,5 µM y 1,6 % de DMSO. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de actividad de la quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la CI₅₀ se derivaron mediante análisis por regresión no lineal.

Los valores de CI₅₀ de algunos compuestos representativos obtenidos de los ensayos descritos anteriormente se muestran en la Tabla A.

20

Tabla A

Ejemplo n.º	CK1ε (µM)	CK1δ (µM)
1	0,0903	0,0278
4	0,0381	0,0109
6	0,0072	0,0024
61	0,0050	0,0026
92	2,0000	0,4455
103	0,5406	0,0706
104	0,0013	0,0007
106	0,0293	0,0087
107	0,4001	0,1049
108	0,0024	0,0009
110	0,1556	0,0839
114	0,0430	0,0125
116	0,0798	0,0182
124	0,1177	0,1719
127	0,4439	0,3568
130	0,0895	0,0964
151	0,1791	0,1220
154	0,0277	0,0243
166	0,0003	0,0003
248	0,0004	0,0015
258	0,0007	0,0005
291	0,0014	0,0009
297	0,0003	0,0005
349	0,0201	0,0342
352	0,0198	0,0181
A30	0,0001	0,0003

La actividad biológica de los compuestos a modo de ejemplo de esta invención determinada por los ensayos descritos anteriormente se muestra en la Tabla B. Los intervalos de CI₅₀ contra CK1ε y CK1δ son como sigue: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 2000 nM.

25

Tabla B

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
1	B	B
2	B	B
3	B	A
4	B	B
5	B	B
6	A	A
7	B	B
8	B	B
9	A	A

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
11	B	B
12	C	B
13	B	A
17	B	A
18	C	B
19	A	A
20	B	B
22	A	A
23	A	-
24	B	B
25	B	A
41	A	A
44	B	A
45	A	A
46	B	A
81	A	A
94	A	A
95	A	A
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A
102	B	A
103	C	B
104	A	A
105	B	A
106	B	A
107	C	B
108	A	A
109	A	A
110	C	B
114	B	B
115	C	B
116	B	B
117	A	A
120	C	B
124	C	C
127	C	C
128	A	B
129	A	A
130	B	B
137	B	A
138	C	C
139	C	B
141	C	C
144	C	C
150	B	A
151	C	C
152	A	A
154	B	B
155	C	C
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A

ES 2 744 636 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
181	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	B	B
214	B	B
215	B	A
218	B	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	A
241	A	A
242	A	A
243	A	A
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
253	A	A
254	A	A
255	A	A
256	A	A
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	-	A
269	A	A
270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	A	A
276	A	A
277	A	A
278	A	A
282	-	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	A	A
287	A	A
288	A	A
289	-	-
290	-	-
291	A	A
292	B	B
293	A	A
294	A	A
295	A	A
296	A	A
297	A	A
298	A	A
299	A	A
300	A	A
301	A	A
302	-	-
303	A	A
304	A	A
305	A	A
306	A	A
307	A	A
308	A	A
309	A	A
310	A	A
311	A	A
312	A	A
313	A	A
314	A	A
315	A	A
316	A	A

ES 2 744 636 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
317	A	A
318	A	A
319	A	A
320	A	A
321	A	A
322	A	A
323	A	A
324	A	A
325	A	A
326	A	A
327	A	A
328	A	A
329	A	A
330	A	A
331	A	A
332	A	A
333	A	A
339	A	A
340	B	A
341	A	B
342	B	B
343	A	A
344	A	A
345	A	A
346	C	C
347	A	B
348	B	C
349	B	B
350	C	-
352	B	B
353	A	A
354	A	A
A2	A	A
A5	A	A
A8	A	A
A9	A	A
A10	A	A
A11	A	A
A12	A	B
A13	A	A
A14	A	A
A15	A	A
A16	A	B
A17	B	B
A18	A	A
A19	B	B
A20	A	A
A21	A	B
A22	A	A
A23	B	C
A24	B	C
A25	A	A
A26	A	A
A27	A	A
A28	A	A
A29	A	A
A30	A	A
A31	B	B
A32	A	A
A33	A	A

ES 2 744 636 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
A34	A	A
A35	A	A
A36	A	A
A37	A	B
A38	A	A
A39	A	A
A40	A	A
A41	A	A
A42	A	A
A43	A	A
A44	A	A
A45	A	A
A46	A	A
A47	A	A
A48	A	A
A49	A	A
A50	A	A
A51	A	A
A52	A	A
A53	A	A
A54	A	A
A55	A	A
A56	A	A
A57	A	A
A58	A	A
A59	A	A
A60	A	A
A61	A	A
A63	A	A
A64	A	A
A65	A	A
A66	A	A
A67	A	A
A68	A	A
A69	A	A
A70	A	A
A71	A	A
A72	A	A
A73	A	A
A74	A	A
A75	A	A
A76	A	A
A77	A	A
A78	A	A
A79	A	A
A80	A	A
A81	A	A
A82	A	A
A83	A	A
A84	A	A
A85	A	A
A86	A	A
A87	A	A
A88	A	A
A89	A	A
A90	A	A
A91	A	A
A92	A	A
A93	A	A
A94	A	A
A95	B	A

(continuación)

Ejemplo n.º	CK1ε	CK1δ
A96	A	A
A97	-	A
A98	A	A
A99	-	A
A100	A	B
A101	A	A
A102	A	A
A103	A	A
A104	A	A
A105	-	A
A106	C	C
A107	A	A
A108	B	B
A109	A	A
A110	A	A
A111	A	A
A112	A	A
A113	A	A
A114	A	A
A115	A	A
A116	A	A
A117	B	C
A118	A	A
A119	B	B
A120	A	A
A121	B	C
A122	A	A
A123	-	B
A124	-	A
A125	B	B
A126	A	A
A127	B	C
A128	-	A
A129	A	A
A130	A	A
A131	B	B
A132	A	A
A133	A	A
A134	A	A
A135	A	A
A136	A	A
A137	A	A
A138	A	A
A139	A	A
A140	A	A

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos, tales como aquellos ilustrados en los siguientes Esquemas. Disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para fabricar los compuestos desvelados en el presente documento.
- 10 Los diferentes métodos pueden ser evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa u orden para dar el compuesto o los compuestos deseados.

- 15 En general, el tiempo que lleva completar un procedimiento de reacción será evaluado por la persona que realiza el procedimiento, preferiblemente con la ayuda de información obtenida al controlar la reacción por métodos tales como HPLC o TLC. Una reacción no ha de alcanzar su compleción para ser útil para esta invención. Los métodos para la preparación de diversos heterociclos usados para esta invención se pueden hallar en libros de referencia orgánica convencionales, por ejemplo, Katritzky, A. R. *et al.*, eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure,

Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Primera Edición, Pergamon Press, Nueva York (1984), y Katritzky, A. R. *et al.*, eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Nueva York (1996).

- 5 Salvo que se especifique lo contrario, los diversos sustituyentes de los compuestos se definen de la misma forma que el compuesto de la Fórmula (I) de la invención.

Métodos de HPLC: Tiempo de retención de HPLC/LC-MS analítico notificado para cada Ejemplo e Intermedio usa uno de los siguientes métodos analíticos generales de HPLC/LC-MS:

- 10 Método A: columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; 10 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- 15 Método B: XBridge Phenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; 10 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- 20 Método C: columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 100 % de Disolvente A a 100 % de Disolvente B y manteniendo 100 % de Disolvente B durante 5 min. Controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- Método D: XBridge Phenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 100 % de Fase Móvil de A a 100 % de Fase Móvil de B y manteniendo 100 % de Disolvente B durante 5 min. Controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- 25 Método E: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 μ m; caudal 1,1 ml/min; tiempo de gradiente 3 min; Temperatura: 50 °C, 0 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando a 220 nm (Disolvente A: 95 % de agua: 5 % de Acetonitrilo; NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: 5 % de agua: 95 % de Acetonitrilo; NH₄OAc 10 mM).
- Método F: columna SunFire C 18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ , caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 10 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando de 254 nm a 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- 30 Método G: XBridge Phenil (4,6 x 150) mm, columna de 3,5 μ , caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 23 min; 10 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando de 254 nm a 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- Método H: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.
- 35 Método I: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retención de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min.
- Método J: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 4,6) mm, 2,7 μ m, caudal 4 ml/min; gradiente: 0 a 100 % de Disolvente B a lo largo de 4 min; Temperatura: 50 °C. controlando a 220 nm (Disolvente A: 95:05 de agua: CH₃CN con NH₄OAc 10 mM y Disolvente B: 05:95 de agua: CH₃CN con NH₄OAc 10 mM).
- 45 Método K: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 4,6) mm, 2,7 μ m, caudal 4 ml/min; gradiente: 0 a 100 % de Disolvente B a lo largo de 4 min; Temperatura: 50 °C; controlando a 220 nm (Disolvente A: 95:05 de agua: CH₃CN con 0,1 % de TFA y Disolvente B: 05:95 de agua: CH₃CN con 0,1 % de TFA).
- Método L: Columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) mm, 2,7 μ m, caudal 1,1 ml/min; gradiente: 0 a 100 % de Disolvente B a lo largo de 3 min; Temperatura: 50 °C; controlando a 220 nm (Disolvente A: 95:05 de agua: CH₃CN con 0,1 % de TFA y Disolvente B: 05:95 de agua: CH₃CN con 0,1 % de TFA).
- 50 Método M: columna SunFire C18 (4,6 x 150) mm, 5 μ ; caudal 1 ml/min; tiempo de gradiente 15 min; 10 % de Disolvente B a 100 % de Disolvente B; controlando a 254 nm y 220 nm (Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,05 % de TFA; Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, TFA al 0,05 %).
- Método N: Columna: Lux cellulose-4 (250 x 4,6) mm, columna de 5 μ ; caudal 4 ml/min; Isocrático: 40 % de Fase Móvil de B. Temperatura: Ambiente a 287 nm (Fase Móvil de A: CO₂, Fase móvil B: 0,2 % de dietilamina en Metanol), Contrapresión: 107 bar, Diluyentes: Metanol.
- 55 Método O: Columna: WHELK-O® 1 (R,R) (250 x 4,6) mm, columna de 5 μ ; Caudal 3 ml/min; Isocrático: 25 % de Fase Móvil de B. Temperatura: Ambiente a 267 nm (Fase Móvil de A: CO₂, Fase móvil B: 0,2 % de dietilamina en Metanol), Contrapresión: 100 bar, Diluyentes: Metanol.
- Método P: Columna: CHIRALCEL®-OJH (250 x 4,6) mm, columna de 5 μ ; Fase móvil B: Fase Móvil de A (9:1); Fase móvil B: 0,2 % de dietilamina en n-Hexano; Fase móvil A: isopropanol:metanol (1:1); caudal: 1,0 ml/min
- 60 Método Q: Columna: CHIRALPAK® AD-H (4,6 x 250) mm, columna de 5 μ , Caudal: Isocrático 3 ml/min: 30 %; Temperatura: Ambiente a 267 nm (Fase Móvil de A: CO₂, Fase móvil B: 0,3 % de dietilamina en Metanol), Contrapresión: 100 bar, Diluyentes: Metanol.

65

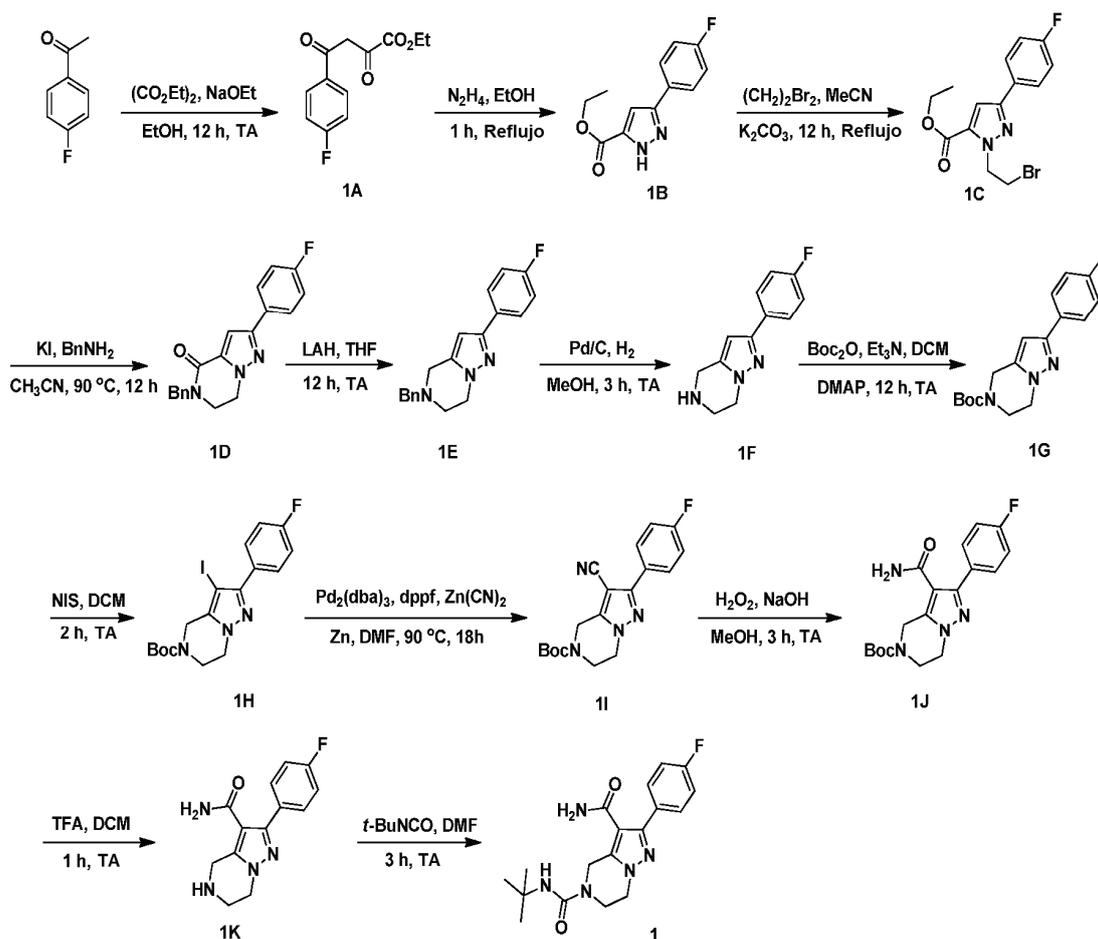
Abreviaturas

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

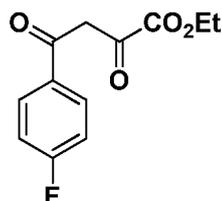
Ac	Acetilo
Ac.	Acuoso
BAIB	bis(acetoxi)yodobenceno
BMS	Borano dimetilsulfuro
BH ₃ .THF	Borano en tetrahidrofurano
Bn	Bencilo
BoC ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
<i>t</i> -BuNCO	2-Isocianato-2-metilpropano
CAN	Nitrato de amonio y cerio
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	Dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DEOXO-FLUOR®	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DTBAD	Di- <i>terc</i> -butilazodicarboxilato
diglima	1-Metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano
DIPEA o base de Hunig	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Etl	Yodoetano
HATU	(hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
KHDMS	bis(trimetilsilil)amida potásica
LAH	diisopropilamida de litio
LDA	Aluminiohidruro de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
Mel	Yodometano
Ms	Metanosulfonilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NHDMS	Hexametildisilizida sódica
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
PPh ₃ o TPP	trifenilfosfina
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (o)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Py	Piridina
Tiempo de ret. o t _r	Tiempo de retención
TA	Temperatura ambiente
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
SUPER-HYDRIDE®	Trietilborohidruro de litio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TLC	Cromatografía de capa fina

TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxi
TEA o Et ₃ N	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TBSCI o TBDMS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TMSCF ₃	Trifluorometiltrimetilsilano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
Ts-Cl	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo

Esquema 1



5

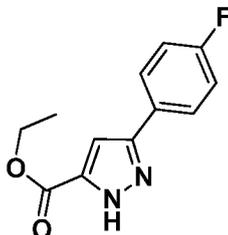
Intermedio **1A**: 4-(4-Fluorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

- 10 A una solución de etóxido sódico (351 ml, 21 % en etanol, 1629 mmol) se añadió 1-(4-fluorofenil) etanona (150 g, 1086 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 10 min. Se añadió oxalato de dietilo (156 ml, 1140 mmol) en etanol (100 ml) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1,5 N y el sólido se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 750 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **1A** (180 g, 70 %) que se llevó a la siguiente
- 15

etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 237$ [M-H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 15,2 (s a, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (c, $J = 7,15$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H).

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

5

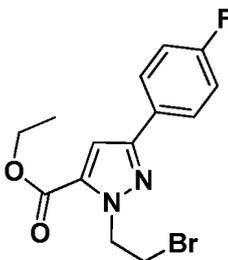


A una solución del Intermedio **1A** (120 g, 504 mmol) en etanol (1200 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (25,7 ml, 529 mmol) lentamente y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua helada, y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el Intermedio **1B** (80 g, 67 %). EM(ES): $m/z = 235$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10

Intermedio **1C**: 1-(2-Bromoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H pirazol-5-carboxilato de etilo

15

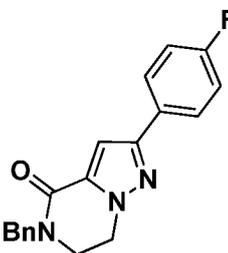


A una solución del Intermedio **1B** (135 g, 576 mmol) y carbonato potásico (159 g, 1153 mmol) en acetonitrilo (1400 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (59,6 ml, 692 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h. El acetonitrilo se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ISCO usando una columna REDISEP® de 880 g y 1 % de metanol en cloroformo como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el Intermedio **1C** (90 g, 45 %). EM(ES): $m/z = 343$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 4,96 (t, $J = 6,34$ Hz, 2H), 4,36 (c, $J = 7,11$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 6,34$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

20

25

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



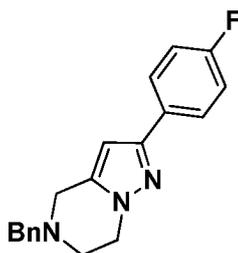
30

A una solución del Intermedio **1C** (80 g, 234 mmol) y yoduro potásico (78 g, 469 mmol) en acetonitrilo (800 ml) se añadió bencilamina (28,2 ml, 258 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. El acetonitrilo se retiró a presión reducida, el producto en bruto se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 1 - 2 % de metanol en cloroformo). Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **1D** (35 g, 46 %). EM(ES): $m/z = 322$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 - 7,83 (m, 2H), 7,29 - 7,42 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 3,63 - 3,75 (m, 2H).

35

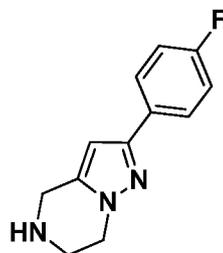
Intermedio **1E**: 5-Bencil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

40



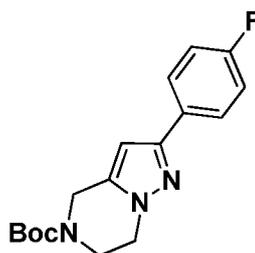
5 A una solución del Intermedio **1D** (23,00 g, 71,6 mmol) en THF (230 ml) en atmósfera de N₂ a -10 °C se añadió LAH (59,6 ml, solución 2,4 M en THF, 143 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x 150 ml) y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con éter dietílico y se secó para proporcionar el Intermedio **1E** (17 g, 77 %). EM(ES): *m/z* = 308 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 - 7,82 (m, 2H), 7,31 - 7,47 (m, 5H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Intermedio **1F**: 2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]pirazina



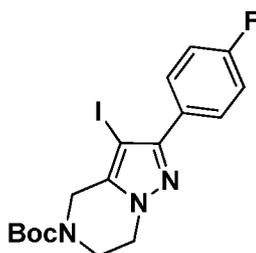
15 A una solución desgasificada del Intermedio **1E** (17 g, 55,3 mmol) en metanol (170 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,94 g, 2,77 mmol) y se agitó en presión atmosférica de H₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, se lavó con metanol (500 ml) y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml) y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con éter dietílico (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio **1F** (9 g, 75 %). EM(ES): *m/z* = 218 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 - 7,87 (m, 2H), 7,13 - 7,28 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,57 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,16 (t, *J* = 5,57 Hz, 2H).

Intermedio **1G**: 2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidropirazo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



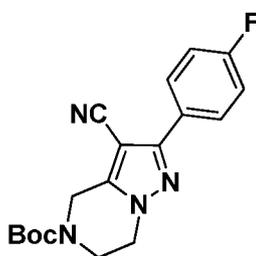
25 A una solución agitada del Intermedio **1F** (9,50 g, 43,7 mmol) y trietilamina (18,29 ml, 131 mmol) en DCM (80 ml) se añadió Boc₂O (19,09 g, 87 mmol) y DMAP (0,534 g, 4,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El DCM se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por ISCO usando una columna REDISEP® de 120 g y 1-2 % de metanol en cloroformo como eluyente. Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **1G** (11 g, 79 %). EM(ES): *m/z* = 318 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,75 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

35 Intermedio **1H**: 2-(3-Fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



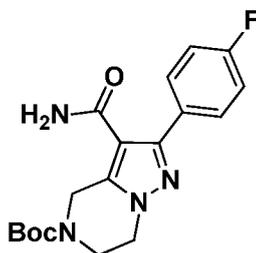
A una solución del Intermedio **1G** (5,0 g, 15,76 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió NIS (5,32 g, 23,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO usando una columna de sílice de 40 g usando 1-2 % de metanol en cloroformo como disolvente. Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **1H** (6 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 444$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 5,36$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,30$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

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



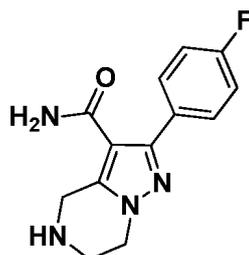
A una solución del Intermedio **1H** (6,0 g, 13,54 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cianuro de cinc (2,066 g, 17,60 mmol) y cinc (0,265 g, 4,06 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min, se añadió Pd₂(dba)₃ (0,620 g, 0,677 mmol), dppf (0,750 g, 1,354 mmol) y se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con amoníaco acuoso (2 x 50 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio en bruto **1I** en forma de un sólido gomoso de color pardo. El residuo se purificó por ISCO usando una columna de gel de sílice REDISEP® de 40 g eluyendo con 3 % de MeOH en cloroformo. Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **1I** (3 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 343$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 - 7,94 (m, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 5,36$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,45$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

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



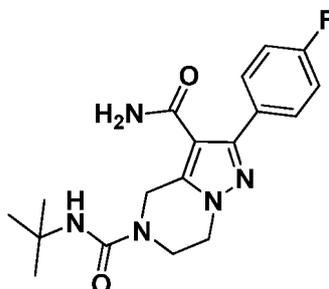
A una solución del Intermedio **1I** (3,0 g, 8,76 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH (10 ml, solución de NaOH al 10 %, 25 mmol) y H₂O₂ (2,5 ml, 30 % p/v en H₂O, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El metanol se retiró de la mezcla de reacción y el residuo se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio en bruto **1J** (3 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 361$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 5,36$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio **1K**: 2-(3-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



5 A una solución del Intermedio **1J** (3,0 g, 8,32 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió TFA (10,26 ml, 133 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se inactivó con una solución al 10 % de NaHCO₃. El producto sólido de color blanquecino **1K** (2 g, 92 %) se filtró y se secó al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 261$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 3,98 - 4,05 (m, 4H), 3,13 (s a, 2H), 2,63 (s, 1H).

10 Compuesto **1**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



15 A una solución del Intermedio **1K** (30 mg, 0,115 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *tert*-butilisocianato (28,6 mg, 0,288 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un semisólido de color pardo. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y metanol y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado (0,01 g, 24 %) se combinaron y se secaron al vacío.

20 EM(ES): $m/z = 360$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 6,66 min. y 6,14 min. (Métodos de HPLC A y B); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,25 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

25 Los Compuestos mostrados en la Tabla 1 se han preparado de forma similar al Compuesto 1 usando el Intermedio **1K** y diversos isocianatos.

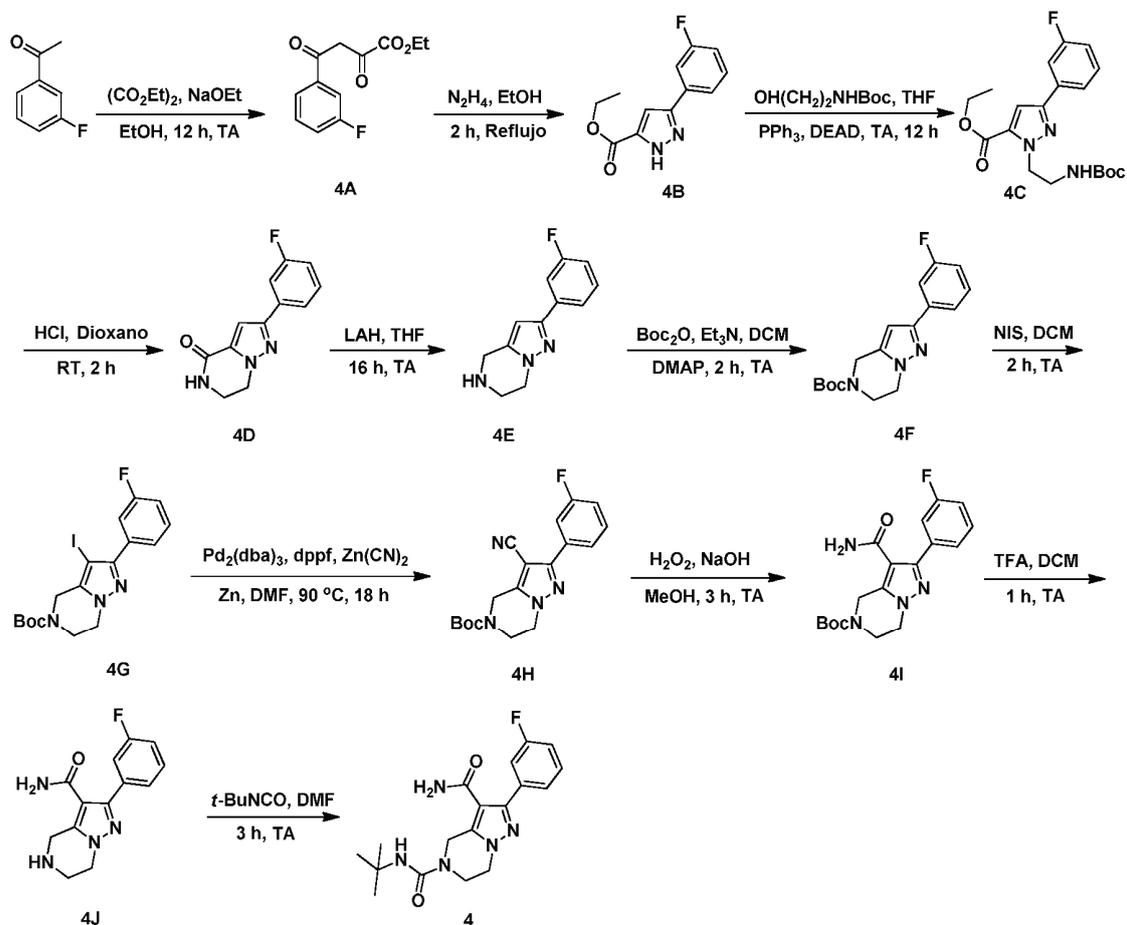
Tabla 1

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
2		2-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> ⁶ -isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	345	6,606	A
				6,184	B

(continuación)

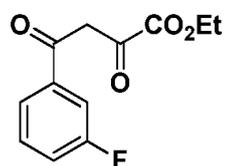
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
3		N ⁶ -Ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	386	7,948 7,838	A B

Esquema 2



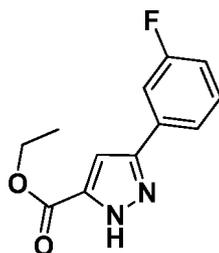
5

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



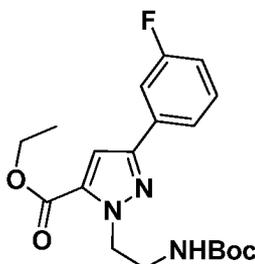
5 A una solución de etóxido sódico (123 g, 362 mmol) en etanol (300 ml) a 0 °C se añadió una solución de oxalato de dietilo (49,4 ml, 362 mmol) en etanol (25 ml) y la solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(3-fluorofenil)etanona (50 g, 362 mmol) en etanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El etanol se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se inactivó con agua enfriada con hielo y el producto de color pardo se filtró. Este producto en bruto se purificó por ISCO usando una columna de gel de sílice de 220 g y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el Intermedio **4A** (62,5 g, 73 %). EM(ES): $m/z = 239$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 15,13 (s a, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,51 (td, $J = 8,03, 5,48$ Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,43 (c, $J = 7,18$ Hz, 2H), 1,40 - 1,47 (m, 3H).

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



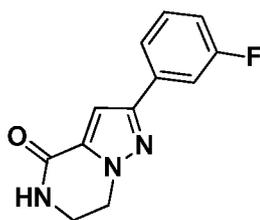
15 A una solución del Intermedio **4A** (100 g, 420 mmol) en etanol (250 ml) se añadió hidrazina (13,83 ml, 441 mmol) en etanol (250 ml) para dar una solución de color pardo. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El etanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se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

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



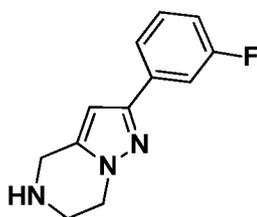
30 A una solución de **4B** (12 g, 51,2 mmol) y PPh₃ (20,16 g, 77 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió DIAD (14,94 ml, 77 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió entonces (2-hidroxi)etil carbamato de *tert*-butilo (9,91 g, 61,5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

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



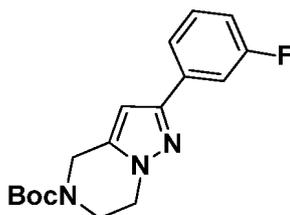
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con **4C** (14 g, 37,1 mmol) y HCl en 1,4-dioxano (185 ml, 185 mmol) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a este residuo se añadió 10 % de NaHCO₃ lentamente hasta que el pH se volvió 8,0. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado **4D** en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM(ES): $m/z = 231 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (s a, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,47 (td, $J = 8,03, 6,53$ Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 3,65 (tt, $J = 4,64, 3,14$ Hz, 2H).

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



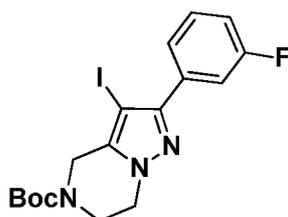
A una solución del Intermedio **4D** (4,5 g, 19,46 mmol) en THF (100 ml) a -10 °C se añadió LAH (16,22 ml, 2,4 M en THF, 38,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con NH₄Cl saturado a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera, se filtró a través de CELITE®, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el Compuesto en bruto **4E** en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM(ES): $m/z = 218 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (ddd, $J = 10,29, 2,55, 1,51$ Hz, 1H), 7,35 (td, $J = 7,93, 6,04$ Hz, 1H), 6,99 (tdd, $J = 8,40, 8,40, 2,64, 0,94$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H).

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



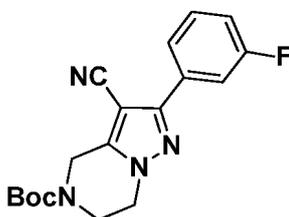
A una solución del Intermedio **4E** (4,0 g, 20,71 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió trietilamina (7,70 ml, 55,2 mmol) y DMAP (0,225 g, 1,841 mmol) para dar una solución incolora. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió entonces Boc₂O (4,82 g, 22,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 30 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **4F** (5 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 318 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (dt, $J = 7,53, 1,25$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 10,54, 2,51, 1,51$ Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

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



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

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



15 A una solución del Intermedio **4G** (5,0 g, 11,28 mmol) en DMF (50 ml) se añadió cianuro de cinc (1,722 g, 14,66 mmol) y cinc (0,221 g, 3,38 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,516 g, 0,564 mmol) y dppf (0,625 g, 1,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con amoníaco acuoso (2 x 50 ml), agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un semisólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron conjuntamente para proporcionar el Intermedio **4H** (3 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 343$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,43 (td, $J = 8,03, 5,52$ Hz, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

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

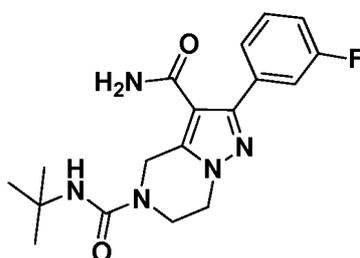


30 A una solución del Intermedio **4H** (3,0 g, 8,76 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOH (10 ml, solución de NaOH al 10 %, 25 mmol) y H_2O_2 (2,5 ml, 30 % p/v en H_2O , 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El metanol se retiró de la mezcla de reacción y el residuo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

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



- A una solución del Intermedio **4I** (3,0 g, 8,32 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió TFA (10,26 ml, 133 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El TFA se retiró de la mezcla de reacción y el residuo se inactivó con una solución de NaHCO₃ al 10 %. El sólido se filtró para obtener el Intermedio **4J** (2 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM(ES): $m/z = 261$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,14 - 7,27 (m, 2H), 7,08 (s a, 1H), 4,03 (d, $J = 5,02$ Hz, 4H), 3,13 (d, $J = 5,02$ Hz, 2H), 2,64 (d, $J = 6,02$ Hz, 1H).
- 10 Compuesto **4**: *N*^t-(*tert*-Butil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- A una solución del Intermedio **4J** (50 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió *tert*-butilisocianato (38 mg, 0,384 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un semisólido de color pardo. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el producto puro **4** en forma de un polvo de color blanco (40 mg, 57 %). EM(ES): $m/z = 360$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 7,35 min. y 7,33 min. (Métodos de HPLC A y B); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 1,45 - 1,48 (s, 9H).
- 20

Métodos generales para sintetizar ureas:

25 Método A:

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

Método B:

- A una solución de la amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se añadió trifosgeno (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a la misma temperatura. Se añadió el Intermedio **4J** (25 mg, 0,096 mmol) en THF y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de NaHCO₃ (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.
- 40

Método C:

- A una solución de ácido (0,192 mmol) y TEA (0,288 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió difenilfosforil azida (0,192 mmol) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 h y se enfrió a TA. Se añadió el Intermedio **4J** (25 mg, 0,096 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de NaHCO₃ (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.
- 50

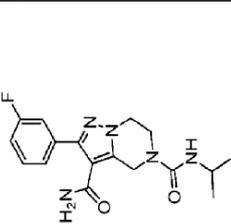
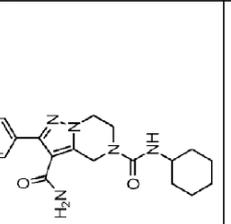
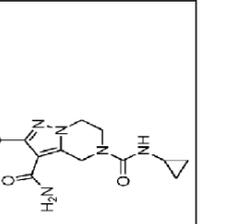
Método D:

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

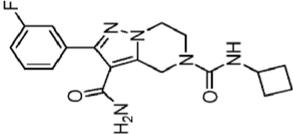
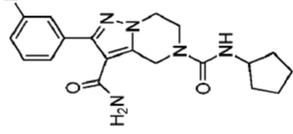
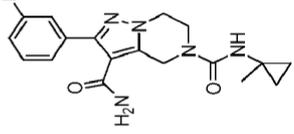
Los Compuestos descritos en la Tabla 2 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **4** haciendo reaccionar el Intermedio **4J** con los reactivos correspondientes.

15

Tabla 2

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
5		2-(3-Fluorofenil)-N ⁶ -isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	A	346	6,41 5,79	A B
6		N ⁶ -Ciclohexil-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	A	386	14,34 13,57	C D
7		N ⁶ -Ciclopropil-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	B	344	6,06 5,39	A B

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
8		N ⁵ -Ciclobutil-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	358	6,89 6,48	A B
9		N ⁵ -Ciclopentil-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	372	7,43 6,95	A B
11		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(1-metilciclopropil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	358	6,46 6,06	A B

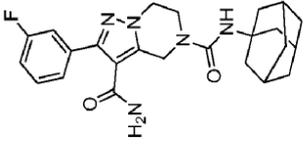
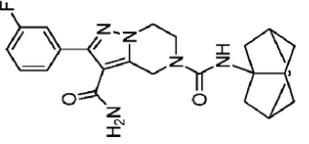
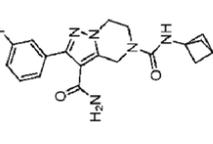
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
12		N ² -(4,4-Difluorociclohexil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	422	7,42 6,63	A B
13		2-(3-Fluorofenil)-N ² -(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	414	7,96 7,52	A B
17		2-(3-Fluorofenil)-N ² -(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	440	8,82 8,34	A B

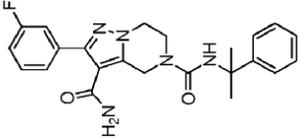
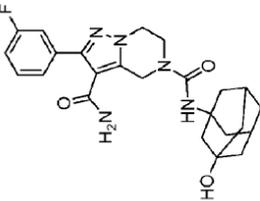
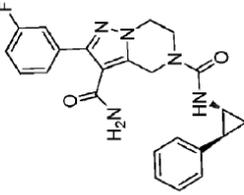
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
18		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	443	9,09 10,11	C D
19		N ⁵ -(Adamantan-2-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	348	9,70 8,89	A B
20		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	412	7,25 6,77	A B

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
22		N ⁶ -(Adamantan-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	A	438	9,93 9,17	A B
23		2-(3-Fluorofenil)-N ⁶ -((2R,5S)-octahidro-2,5-metano-pentalen-6a-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	424	9,30 8,62	A B
24		N ⁶ -(Biciclo[1,1,1] pentan-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	370	7,16 6,91	A B

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
25		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(2-fenilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	422	8,53 8,10	A B
41		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(3-hidroxiadamantano-1-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	B	454	7,22 6,70	B A
44		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	A	420	1,325	E

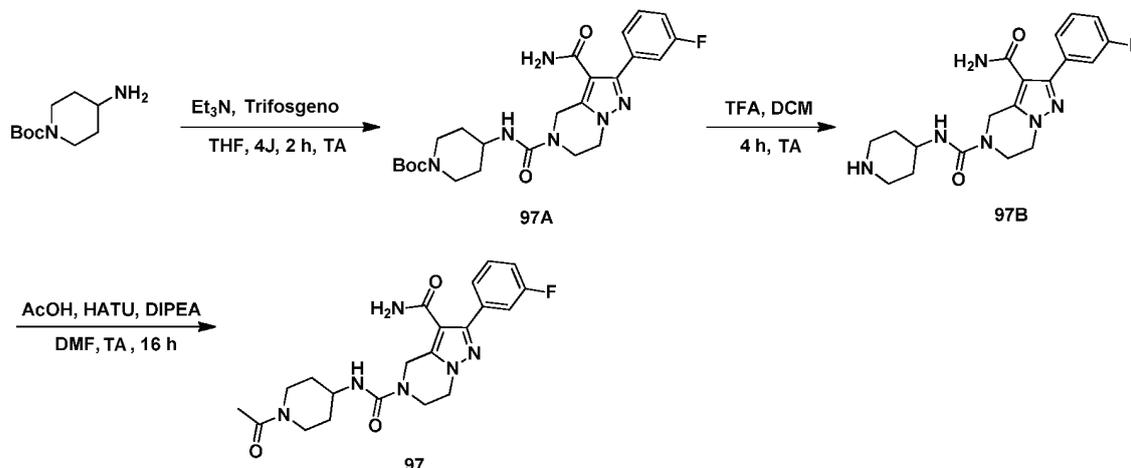
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
45		N ⁵ -(2,4-Diclorobencil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	A	464	1,483	E
46		N ⁵ -(3,4-Dicloro bencil)- 2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	A	463	1,484	E
81		N ⁵ -(3,5-Dimetiladamantano-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)- dicarboxamida	C	466	18,48 16,03	C D

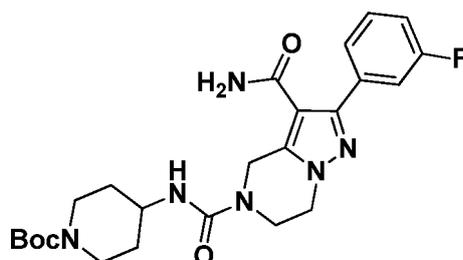
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)		Método de HPLC
					13,06	12,08	
94		N ⁶ -(3-Fluoro-5-hidroxiadamantan-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	472	13,06 12,08	C D	
95		N ⁶ -(3-Fluoroadamantan-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	456	8,32 9,03	B A	

Esquema 3



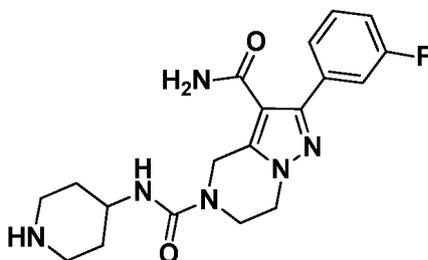
- 5 Intermedio **97A**: 4-(3-carbamoil-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina-5-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (308 mg, 1,537 mmol) y TEA (0,536 ml, 3,84 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifosgeno (228 mg, 0,768 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. a la misma temperatura. Una solución del Intermedio **4J** (200 mg, 0,768 mmol) en THF se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de NaHCO₃ (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando un método de HPLC de fase inversa para proporcionar el Intermedio **97A** (300 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 487 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (s a, 1 H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,70 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,84 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (m, 2H).

20

- Intermedio **97B**: 2-(3-Fluorofenil)-*N*⁵-(piperidin-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



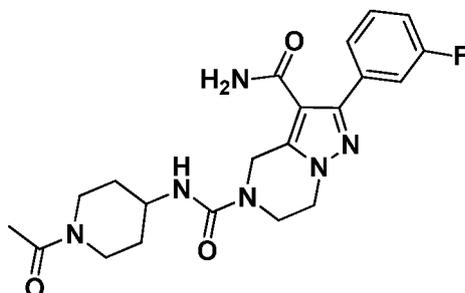
- 25 A una solución del Intermedio **97A** (300 mg, 0,617 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,238 ml, 3,08 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se basificó a pH ~8,0 con una solución al 10 % de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **97B** (200 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 387 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 (s a, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,32 (s a, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,86 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

30

Compuesto **97**:

Método AA (Amidas):

5



10 A una solución del Intermedio **97B** (0,025 g, 0,065 mmol) en DMF seca (0,8 ml) se añadió HATU (0,049 g, 0,129 mmol) y DIPEA (0,034 ml, 0,194 mmol). A esto se le añadió ácido acético (7 μ l, 0,129 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se controló por TLC, que mostró la compleción de la reacción. El DMF se retiró a alto vacío. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por purificación de HPLC preparativa para proporcionar el producto puro **97** en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 32 %).

15 EM(ES): $m/z = 429$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 10,76 min. y 10,46 min. (Métodos de HPLC C y D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (s a, 1H), 6,67 - 6,75 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 13,05$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 14,56$ Hz, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,08 (t, $J = 11,29$ Hz, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,72 - 1,86 (m, 2H), 1,35 - 1,44 (m, 1H), 1,27 - 1,34 (m, 1H).

20

Método AB (Sulfonamidas):

25 A una solución del Intermedio **97B** (0,025 g, 0,065 mmol) y DIPEA (0,034 ml, 0,194 mmol) en DCM seco (0,8 ml) se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,018 g, 0,129 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para formar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por purificación de HPLC preparativa.

30 Método AC (Aminación reductora):

35 A una solución del Intermedio **97B** (0,025 g, 0,065 mmol) en DCM seco (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,014 g, 0,129 mmol) y se agitó a TA durante 30 minutos. A esta mezcla, se añadió cianoborohidruro sódico (8,13 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por purificación de HPLC preparativa.

40 Método AD (Carbamatos):

45 Etapa 1: (1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato de piridin-2-ilo: A una solución de carbonato de di(piridin-2-ilo) (250 mg, 1,156 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DMAP (706 mg, 5,78 mmol) seguido de DIPEA (0,202 ml, 1,156 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (148 mg, 1,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se concentró y el producto en bruto llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

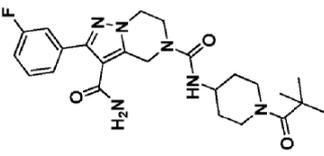
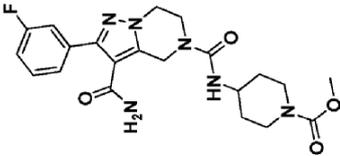
Etapa 2: A una solución agitada de **97B** (0,015 g, 0,039 mmol) en DCM (1,500 ml) se añadió DIPEA (0,020 ml, 0,116 mmol) y (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbonato de piridin-2-ilo (9,67 mg, 0,039 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se purificó por purificación de HPLC preparativa.

50

Los Compuestos descritos en la Tabla 3 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **97** haciendo reaccionar el Intermedio **97B** con

los ácidos, cloruros de sulfonilo y aldehídos correspondientes.

Tabla 3

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
98		2-(3-Fluorofenil)-N ⁶ -(1-pivaloilpiperidin-4-il)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	AA	471	13,96 13,29	A B
99		4-(3-Carbamoyl-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a] pirazina-5-carboxamido) piperidina-1-carboxilato de metilo	AB	445	6,88 6,39	A B

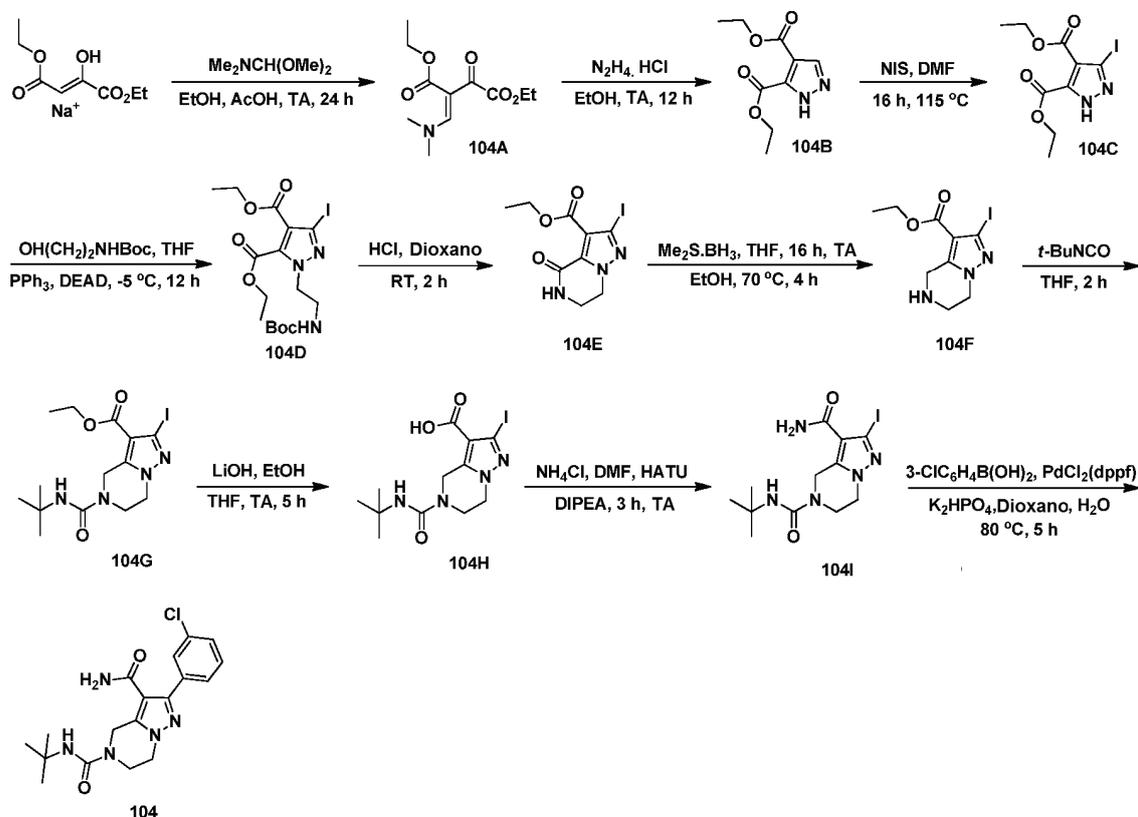
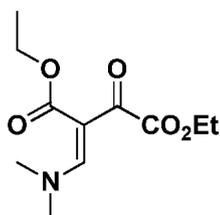
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
100		4-(3-Carbamoil-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol carboxamido) piperidina-1-carboxilato de isopropilo [1,5-a]pirazina-5-	AB	473	8,01 7,40	A B
101		4-(3-Carbamoil-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol carboxamido) piperidina-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo [1,5-a]pirazina-5-	AD	541	9,026 8,726	A B

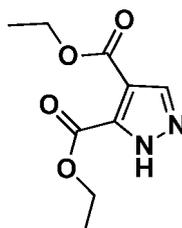
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
102		<p>N²-(1-(Ciclopropilsulfonil)pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida) piperidin-4-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-]</p>	AB	491	7,38 6,96	A B
103		<p>2-(3-Fluorofenil)-N²-(1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida) piperidin-4-il)-6,7-dihidropirazolo [1,5-]</p>	AC	483	9,28 10,56	C D

Esquema 4

5 Intermedio **104A**: 2-((Dimetilamino)metileno)-3-oxosuccinato de dietilo

- 10 A una solución de sal de sodio de oxalacetato de dietilo (100 g, 476 mmol) en etanol (250,00 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (113 g, 952 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ácido acético (54,5 ml, 952 mmol) lentamente durante un periodo de 3 h y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 750 g, eluyendo con 30 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **104A** (43 g, 30,8 %). EM(ES): $m/z = 244$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,84 (s, 1H), 4,31 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
- 15

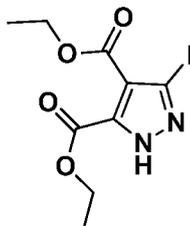
Intermedio **104B**: 1*H*-Pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

20

A una solución agitada de **104A** (45 g, 185 mmol) en etanol (150 ml) se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCl}$ (12,67 g, 185 mmol) y la

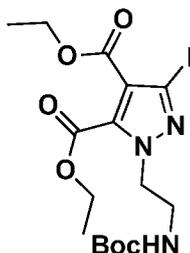
mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto resultante obtenido se purificó por ISCO usando EtOAc y hexano para proporcionar **104B** (21,00 g, 97 mmol, 52,4 %). EM(ES): $m/z = 211$ [M-H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,22 (s, 1H) 4,48 (c, $J = 7,11$ Hz, 2H) 4,36 (c, $J = 7,18$ Hz, 2H) 1,33 - 1,49 (m, 6H).

Intermedio **104C**: 3-Yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



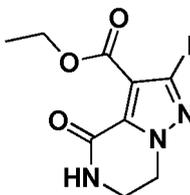
A una solución agitada de **104B** (19 g, 90 mmol) en DMF (50 ml) se añadió NIS (30,2 g, 134 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 115 °C. La LCMS indicó la compleción de la reacción. El DMF se evaporó, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, solución de tiosulfato sódico, se secó, se filtró y se evaporó al vacío para formar el producto en bruto, que se purificó por ISCO usando EtOAc y un sistema de hexanos. Las fracciones se recogieron a 18-20 % de EtOAc en hexano se evaporaron para obtener **104C** (12,5 g, 37,0 mmol, 41,3 % de rendimiento). EM(ES): $m/z = 338$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,25 (s a, 1H), 4,27 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

Intermedio **104D**: 1-(2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)etil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



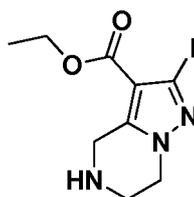
A una solución agitada del Intermedio **104C** (10,000 g, 29,6 mmol) en THF (100 ml) enfriada a -5 °C se añadió trifetilfosfina (11,64 g, 44,4 mmol) y DIAD (8,63 ml, 44,4 mmol) gota a gota y se agitó durante 30 min. a la misma temperatura. Una solución de (2-hidroxietil) carbamato de *tert*-butilo (7,15 g, 44,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió a -5 °C y la agitación se continuó durante 1,5 h más. Los volátiles se evaporaron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 18 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **104D** (8,2 g, 57 %). EM(ES): $m/z = 482$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,79 (s a, 1H), 4,28 - 4,48 (m, 6H), 3,58 (d, $J = 5,02$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33 - 1,40 (m, 6H).

Intermedio **104E**: 2-Yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



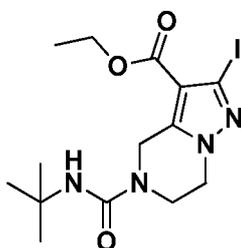
El Intermedio **104D** (7 g, 14,54 mmol) se disolvió en HCl en dioxano (2,210 ml, solución 4 M, 72,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se evaporaron de la mezcla de reacción y el residuo se disolvió en agua fría y se basificó mediante la adición de NaHCO₃ sólido (pH = 8-9). La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó al vacío a 60 °C durante 2 h para dar **104E** (4,750 g, 14,17 mmol, 97 %). EM(ES): $m/z = 336$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,43 (s a, 1H), 4,31 - 4,37 (m, 2H), 4,24 (c, $J = 7,11$ Hz, 2H), 3,56 - 3,62 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H).

Intermedio **104F**: 2-Yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



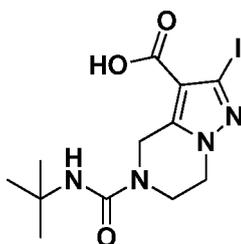
5 A una solución agitada del Intermedio **104E** (5 g, 14,92 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota complejo de borano dimetil sulfuro (15 ml, 158 mmol) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con etanol (100 ml) lentamente y se agitó a 70 °C durante 4 h. Los volátiles se evaporaron al vacío y el producto en bruto purificó por ISCO usando metanol (2 %) en cloroformo como eluyente para formar **104F** (2,9 g, 60 %). EM(ES): $m/z = 321$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,25 - 4,34 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 5,46$ Hz, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 1,38 (td, $J = 7,12, 1,69$ Hz, 3H).

10 Intermedio **104G**: 5-(*tert*-Butilcarbamoil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo



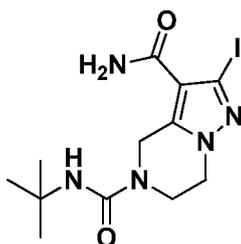
15 A una solución agitada del Intermedio **104F** (2,4 g, 7,47 mmol) en THF (20 ml) se añadió 2-isocianato-2-metilpropano (0,741 g, 7,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 28 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **104G** (2,2 g, 70 %). EM(ES): $m/z = 421$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,25 (s, 1 H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5,24$ Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) 1,28 (s, 9H).

Intermedio **104H**: Ácido 5-(*tert*-butilcarbamoil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico



25 A una solución agitada del Intermedio **104G** (2,1 g, 5,00 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,718 g, 30,0 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto disolvió en agua y se acidificó con HCl 1,5 N a 0 °C. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio **104H** (1,8 g, 81 %). EM(ES): $m/z = 393$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 5,26$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,26$ Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio **104I**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

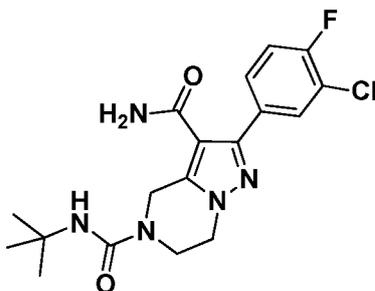


35 A una solución agitada del Intermedio **104H** (1,800 g, 4,59 mmol) en DMF (20 ml) se añadió cloruro de amonio

(1,473 g, 27,5 mmol), HATU (3,49 g, 9,18 mmol) y DIPEA (3,21 ml, 18,36 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a TA. El DMF se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua fría, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por ISCO usando 70 % de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones que

5 contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **104I** (1,5 g, 85 %). EM(ES): $m/z = 392$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,37 (s a, 1H), 6,86 (s a, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,07 (t, $J = 5,31$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 5,31$ Hz, 2H), 1,20 (s, 9H).

10 Compuesto **104**: N⁶-(*terc*-Butil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de **104I** (120 mg, 0,307 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (107 mg, 0,613 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,20 ml) se añadió fosfato potásico dibásico (160 mg, 0,920 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min. con nitrógeno, se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,52 mg, 0,015 mmol) y se agitó a 80 °C

15 durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el

20 producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Compuesto **104** (35 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de HPLC 8,42 min y 7,94 min (Métodos A y B respectivamente). EM(ES): $m/z = 394,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (dd, $J = 7,31, 2,16$ Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,64, 4,78, 2,20$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

25 Los Compuestos descritos en la Tabla 4 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **104** haciendo reaccionar el Intermedio **104I** con los ácidos borónicos correspondientes.

Tabla 4

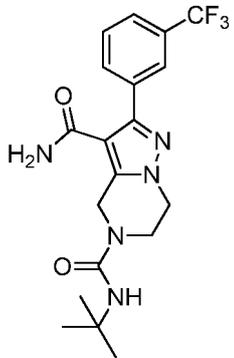
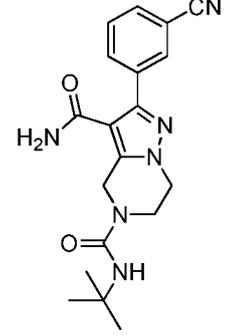
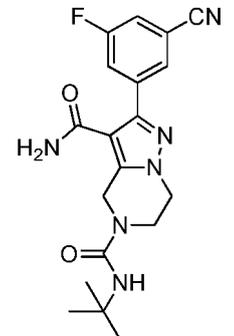
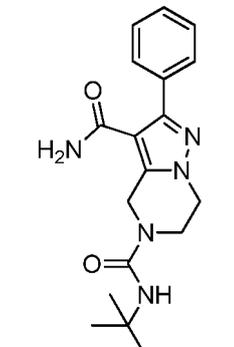
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
105		N ⁶ -(<i>terc</i> -Butil)-2-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	378	7,929 8,332	A B

30

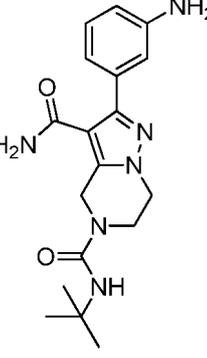
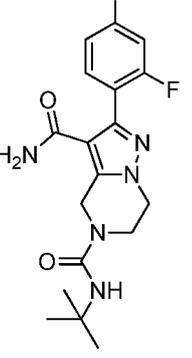
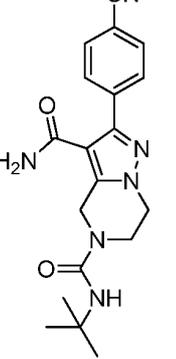
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
106		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	378	7,811 8,249	A B
107		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(2-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	360	7,23 7,50	A B
108		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	375	8,11 8,47	A B
109		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	372	13,92 13,02	C D

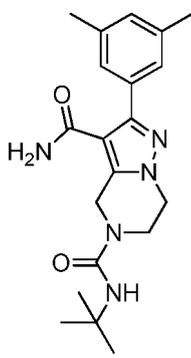
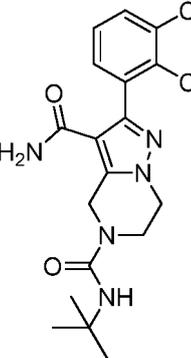
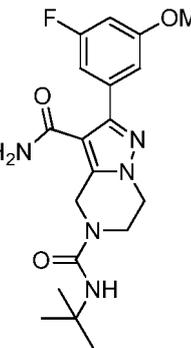
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
110		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	410	8,778	A
				8,210	B
114		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	367	13,465	C
				12,598	D
115		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-ciano-5-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida		7,747	A
				7,337	B
116		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-fenil-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	342	1,027	E

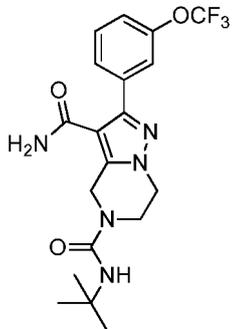
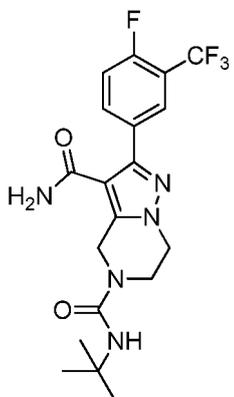
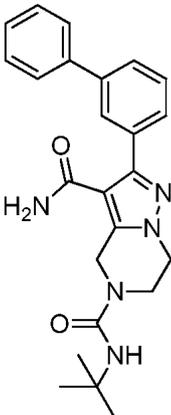
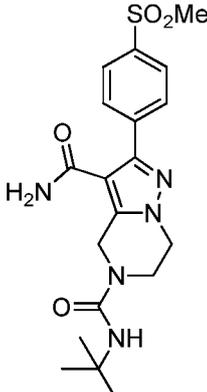
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
117		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3,5-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	410	1,47	E
120		2-(3-Aminofenil)-N ⁵ -(<i>tert</i> -butil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)- dicarboxamida	357	0,856	E
124		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	378	1,091	E
127		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4 <i>H</i>)-	376	13,058 12,571	C D

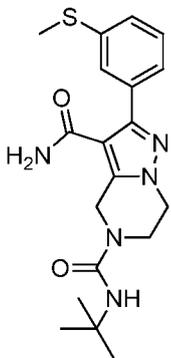
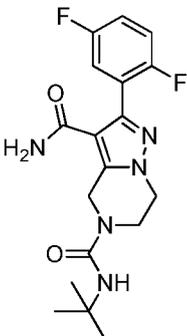
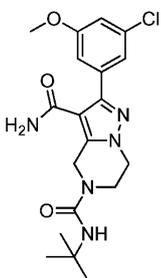
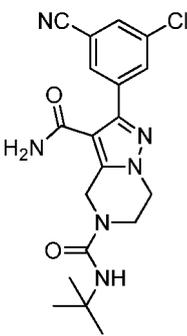
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
128		<p>N⁵-(<i>tert</i>-Butil)-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4<i>H</i>)-</p>	370	1,307	E
129		<p>N⁵-(<i>tert</i>-Butil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4<i>H</i>)-</p>	410	1,423	E
130		<p>N⁵-(<i>tert</i>-Butil)-2-(2,3-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4<i>H</i>)-</p>	410	1,266	E
137		<p>N⁵-(<i>tert</i>-Butil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4<i>H</i>)-</p>	390	1,18	E

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
138		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	426	1,416	E
139		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	428	1,424	E
141		2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N ⁵ -(<i>tert</i> -butil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	418	9,383 8,932	A B
144		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	420	6,356 6,183	A B

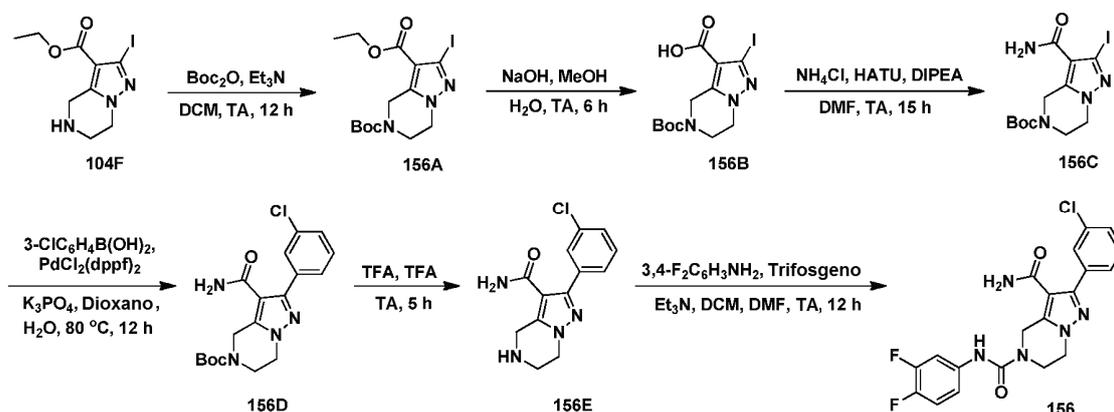
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
150		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-(metiltio)fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida	388	8,062 7,836	A B
151		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(2,5-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida	376	7,431 7,184	A B
152		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-cloro-5-metoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida	406	8,476 8,041	A B
154		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-cloro-5-cianofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida	401	8,297 7,933	A B

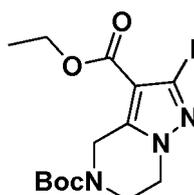
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
155		N ⁵ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	428	9,239	A
				8,535	B

Esquema 5



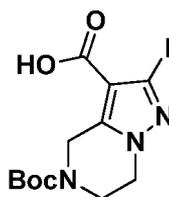
5

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

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

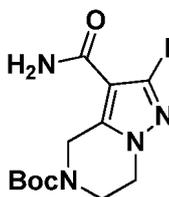
Intermedio **156B**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico

20



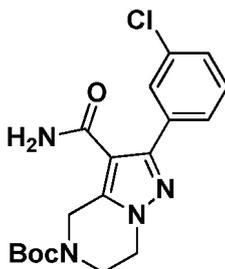
5 A una solución agitada de **156A** (0,80 g, 1,899 mmol) en metanol (7 ml) se añadió hidróxido sódico (0,760 g, 1,899 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 6 h. El metanol se retiró a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1,5 N.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

10 Intermedio **156C**: 3-Carbamoil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



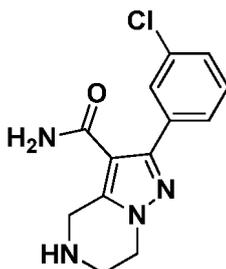
15 A una solución agitada de **156B** (0,700 g, 1,780 mmol) y cloruro de amonio (0,190 g, 3,56 mmol) en DMF (7 ml) se añadieron HATU (1,354 g, 3,56 mmol) y DIPEA (0,933 ml, 5,34 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 24 g) usando 2 % de metanol en cloroformo como eluyente para proporcionar el Intermedio puro **156C** (670 mg, 96 %). EM(ES): $m/z = [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (s a, 1H), 6,86 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

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



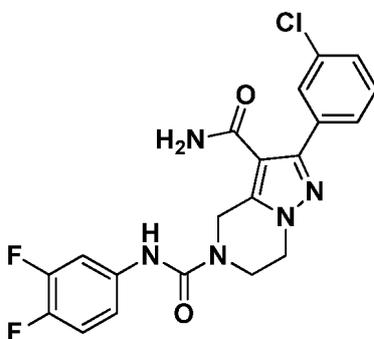
25 A una solución agitada del Intermedio **156C** (500 mg, 1,275 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (399 mg, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió fosfato potásico tribásico (666 mg, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂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

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



5 A una solución agitada de **156D** (350 mg, 0,929 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota TFA (2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El TFA y el DCM se retiraron a presión reducida, el producto en bruto se basificó con una solución de hidróxido sódico saturada, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío para proporcionar **156E** (250 mg, 97 %). EM(ES): $m/z = 277 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,71 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (dt, $J = 7,04, 1,72$ Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 4H), 3,12 (d, $J = 4,83$ Hz, 2H), 2,63 (s, 1H).

10 Compuesto **156** (Referencia): 2-(3-Clorofenil)-N5-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 A una solución agitada de 3,4-difluoroanilina (23,33 mg, 0,181 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (0,025 ml, 0,181 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trifosgeno (26,8 mg, 0,090 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Una solución de **156E** (25 mg, 0,090 mmol) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto puro **156** en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 25 %). EM(ES): $m/z = 432 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 9,92 min. y 8,82 min. (Métodos de HPLC A y B); RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (ddd, $J = 5,32, 3,47, 1,63$ Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 5,40$ Hz, 2H).

25 Métodos generales para la síntesis de ureas:

Método A:

30 A una solución del Intermedio **156E** (30 mg, 0,115 mmol) en DMF (1 ml) se añadió el isocianato correspondiente (0,288 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa.

35 Método B:

40 A una solución de la amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se añadió trifosgeno (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió el Intermedio **156E** (25 mg, 0,096 mmol) en DMF y la solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de $NaHCO_3$ (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.

45 Método C:

- 5 A una solución de ácido carboxílico (0,153 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,509 mmol), seguido de DPPA (0,044 ml, 0,204 mmol) para dar una solución transparente y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **156E** (27 mg, 0,102 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua, una solución de NaHCO₃ ac. al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.

Método D:

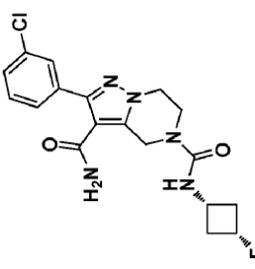
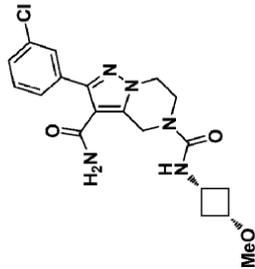
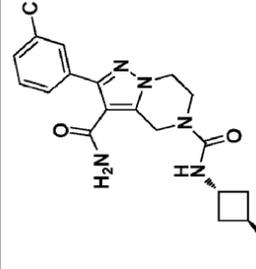
- 10 A una solución de la amina primaria (0,192 mmol) y trietilamina (0,480 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de fenilo (0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo el carbamato de fenilo formado y se añadió el Intermedio **156E** (25 mg, 0,096 mmol) en THF al extracto y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 15 10 % de NaHCO₃ (2 x 5 ml), agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.

Los Compuestos descritos en la Tabla 5 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **156** haciendo reaccionar el Intermedio **156E** con los reactivos correspondientes.

Tabla 5

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
172		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	412,0	1,952	K
173		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(2-(4-cianofenil)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	463	1,37 1,34	E L
174		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	426	1,289 1,314	L E
175		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	392	1,06 1,07	L E

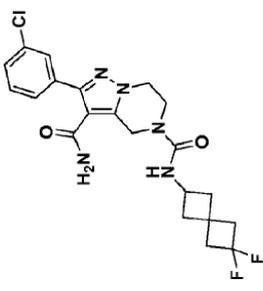
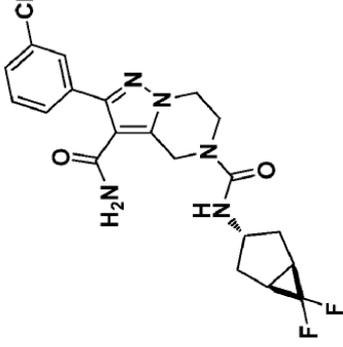
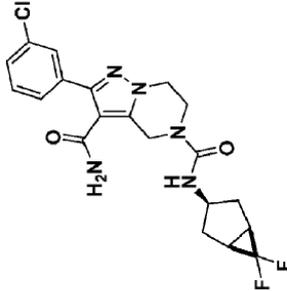
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
176		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-fluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	C	392	7,484 7,133	A B
177		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-metoxiciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	C	404	1,590 1,585	K J
178		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-metoxiciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	C	404	1,009	E
179		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((3,3-difluorociclobutil)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-	C	424,2	1,261	E

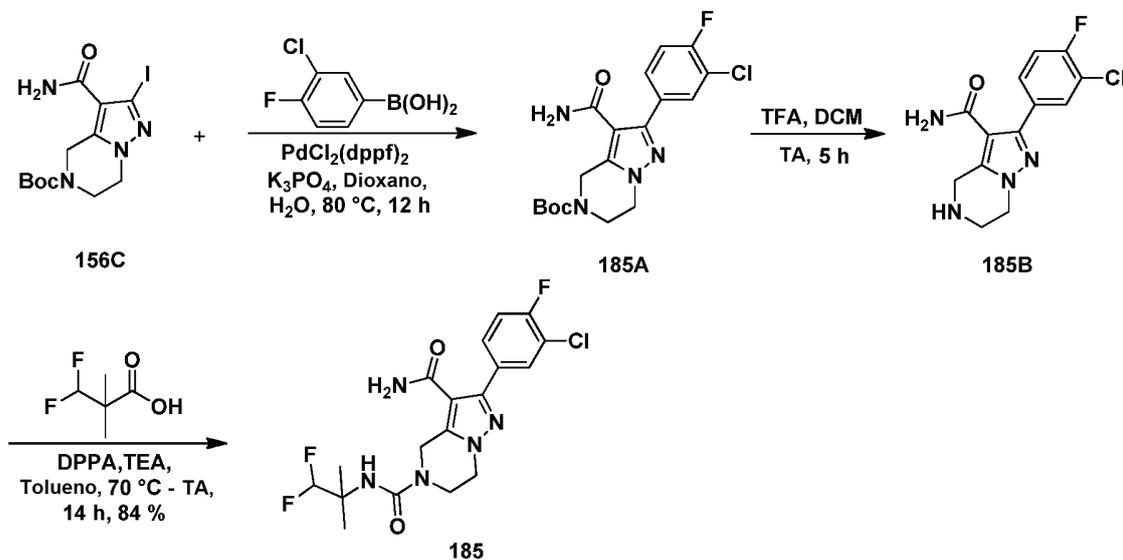
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		3,5-(4H)-dicarboxamida			1,278	L
180		2-(3-Chlorofenil)-N ⁶ -((4,4-difluorociclohexil)metil)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5-(4H)-dicarboxamida	C	452	9,479 9,176	M B
181		2-(3-Chlorofenil)-N ⁶ -(espiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5-(4H)-dicarboxamida	C	400,0	1,300 1,306	E L
182		2-(3-Chlorofenil)-N ⁶ -(6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5-(4H)-dicarboxamida	C	450,2	8,357	B

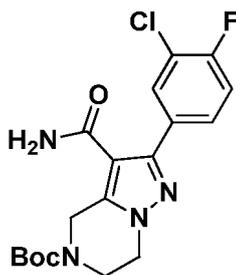
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		3,5(4H)-dicarboxamida			8,916	A
183		2-(3-Clorofenil)-N ² -((1R,3S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	436,0	1,961 1,967	E L
184		2-(3-Clorofenil)-N ² -((1R,3R,5S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	C	436,0	2,048 2,030	E L

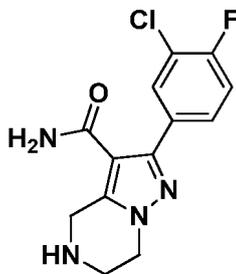
Esquema 6



- 5 Intermedio **185A**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución agitada del Intermedio **156C** (5 g, 12,7 mmol), se añadió ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (3,33 g, 19,12 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (7,5 ml) y K_3PO_4 (8,12 g, 38,2 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,521 g, 0,637 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl_3). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **185A** (4,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
- 15
- 20 Intermedio **185B**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida

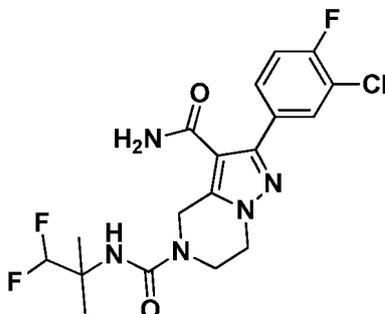


- 25 A una solución agitada del Intermedio **185A** (4,2 g, 10,64 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (12,29 ml, 160 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto basificado con una solución de NaOH ac. saturada y se agitó durante 10 min. El producto sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio **185B** en forma de un sólido de color blanco (2,8 g, 87 %). EM(ES): $m/z = 295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 (dd, $J = 7,53, 2,01$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 8,66, 4,89, 2,01$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 4H),

3,12 (d, $J = 6,02$ Hz, 2H), 2,62 (s, 1H).

Compuesto **185**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

5



A una solución agitada de ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (28,1 mg, 0,204 mmol) en tolueno (2 ml) a TA se añadió TEA (0,043 ml, 0,305 mmol) y DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la solución se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se le añadió el Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10 %, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **185** en forma de un sólido de color amarillo pálido (37 mg, 84 % de rendimiento). Los tiempos de retención de HPLC son 2,020 min y 2,030 min (Métodos J y K respectivamente); MS(ES): $m/z = 430,2[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 2H) 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,24 - 6,62 (m, 1H), 4,64 - 4,79 (m, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 3,78 - 3,91 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 6 se han preparado de forma similar al Compuesto **185** mediante el acoplamiento del Intermedio **185B** con diversos isocianatos generados *in situ* a partir de diferentes ácidos carboxílicos.

20

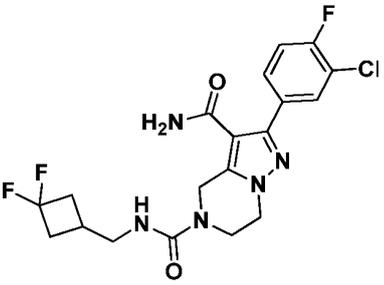
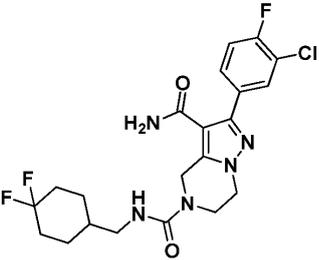
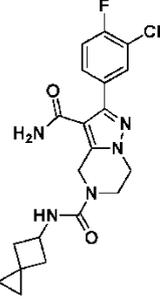
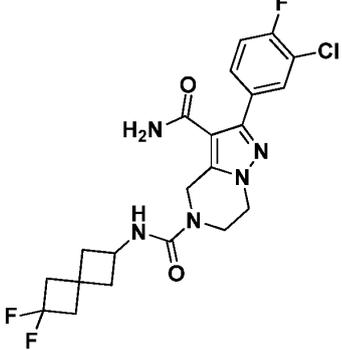
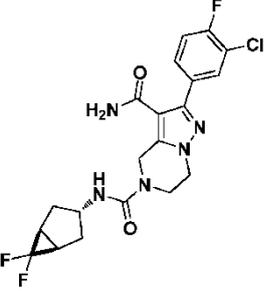
Tabla 6

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
186		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(1-ciano-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	419	1,133 1,139	E L
187		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(2-(4-cianofenil)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	481	1,419 1,391	E L

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
188		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - (3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il)- 6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5 (4H)- dicarboxamida	444	9,037 8,358	A B
189		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - ((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-6,7- dihidropirazolo[1,5-a]pirazina- 3,5(4H)-dicarboxamida	410	1,22 1,23	L E
190		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - ((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-6,7- dihidropirazolo[1,5-a]pirazina- 3,5(4H)-dicarboxamida	410	7,795 7,504	A B
191		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - ((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)-6,7- dihidropirazolo[1,5-a]pirazina- 3,5(4H)-dicarboxamida	422	1,651 1,655	J K
192		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - ((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)-6,7- dihidropirazolo[1,5-a]pirazina- 3,5(4H)-dicarboxamida	422	1,065	E
193		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -	442,2	1,317	E

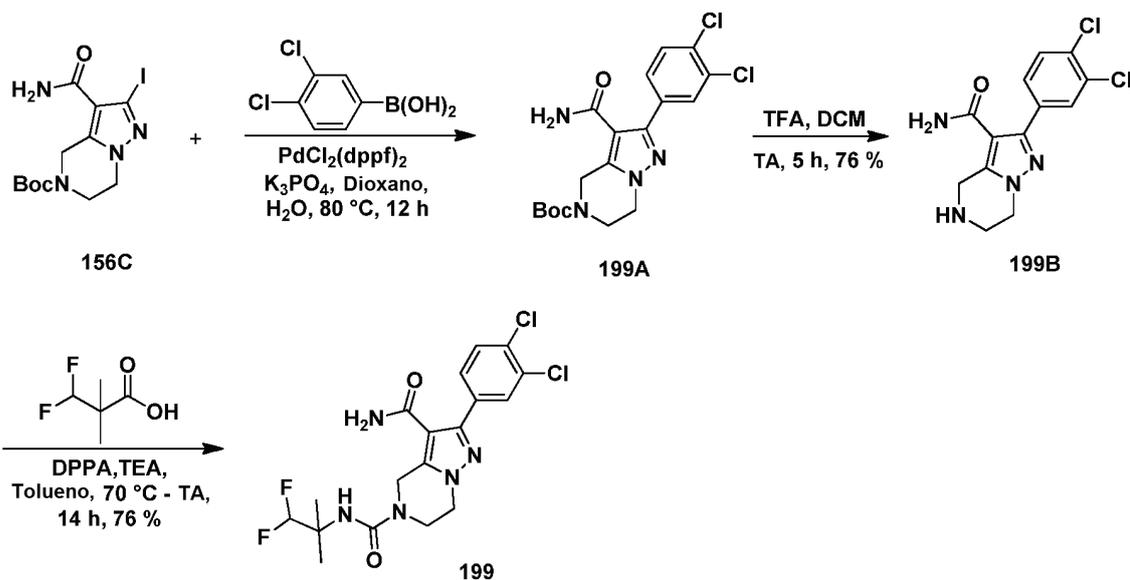
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
		((3,3-difluorociclobutil)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida		1,334	L
194		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -((4,4-difluorociclohexil)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	470	8,87 8,68	M B
195		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(espiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	418,0	1,362 1,374	E L
196		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	468,2	8,629 9,143	B A
197		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	454	2,025 2,026	E L

(continuación)

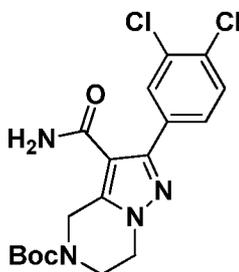
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
198		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ - (((1R,3r,5S)-6,6- difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)- 6,7-dihidropirazolo[1,5- a]pirazina-3,5(4H)- dicarboxamida	454	2,110 2,091	J K

Esquema 7



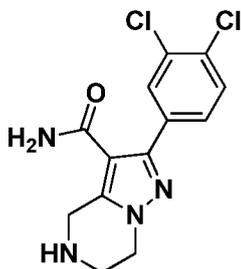
5

Intermedio **199A**: 3-Carbamoil-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución agitada del Intermedio **156C** (9 g, 23 mmol), ácido (3,4-diclorofenil) borónico (6,57 g, 34,4 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (10 ml) se añadió K₃PO₄ (14,61 g, 68,8 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,124 g, 1,377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 65 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **199A** en forma de un sólido de color amarillo pálido (8 g, 85 %). EM(ES): *m/z* = 411,0 [M+1]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,44 - 7,18 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 1,45 (s, 9H).
- 15

Intermedio **199B**: 2-(3,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



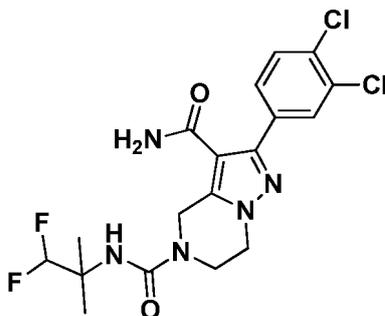
5

A una solución agitada de **199A** (9 g, 21,88 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota TFA (15 ml, 21,88 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se basificó con una solución de NaOH ac. al 10 % y se agitó durante 10 min. El producto sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar **199B** en forma de un sólido de color blanquecino (5,2 g, 76 %). EM(ES): $m/z = 311,0 [M+1]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,32 - 7,09 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H).

10

Compuesto **199**: 2-(3,4-Diclorofenil)- N^6 -(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

15



A una solución agitada de ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (26,6 mg, 0,193 mmol) en tolueno (2 ml) a TA se añadió TEA (0,040 ml, 0,289 mmol) y DPPA (0,044 ml, 0,193 mmol) y la solución se agitó a 70 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió el Intermedio **199B** (30 mg, 0,096 mmol) disuelto en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **199** en forma de un sólido de color amarillo pálido (33 mg, 76 % de rendimiento). Los tiempos de retención de HPLC son 2,173 min y 2,179 min (Métodos J y K respectivamente); EM(ES): $m/z = 446,0 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 2H), 6,70 (s, 1H) 6,24 - 6,61 (m, 1H) 4,74 (s, 2H) 4,08 - 4,20 (m, 2H) 3,81 - 3,89 (m, 2H) 1,31 (s, 6H).

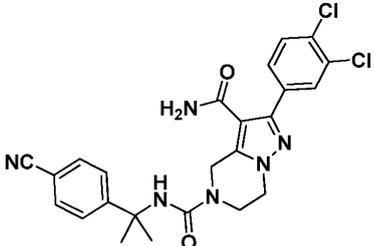
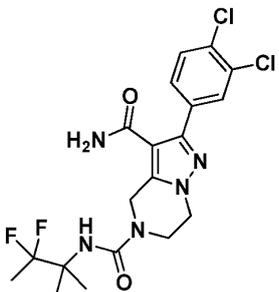
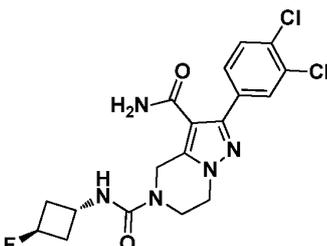
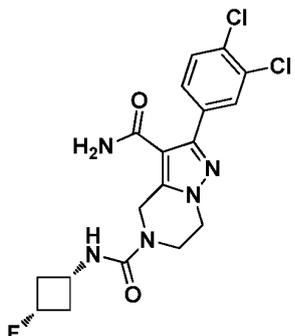
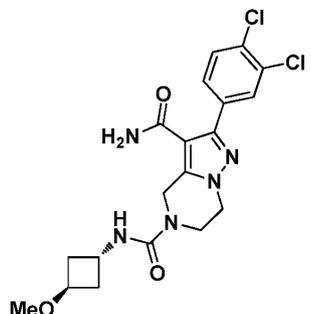
20

25

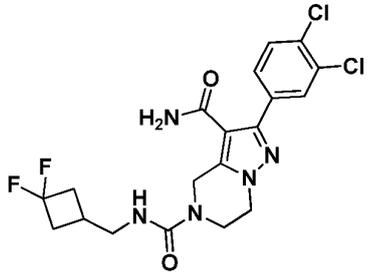
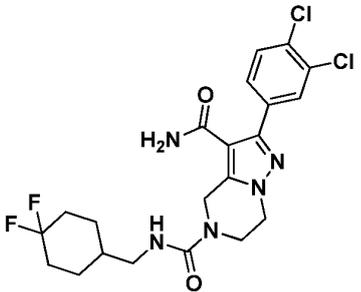
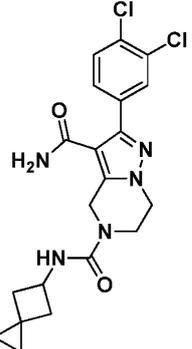
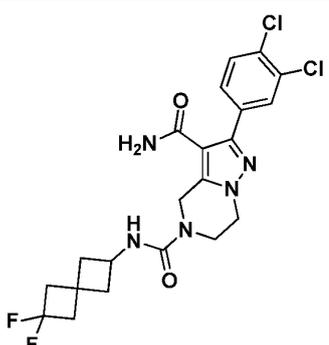
Los Compuestos mostrados en la Tabla 7 se han preparado de forma similar al Compuesto **199** mediante el acoplamiento del Intermedio **199B** con diversos isocianatos generados *in situ* a partir de diferentes ácidos carboxílicos.

30

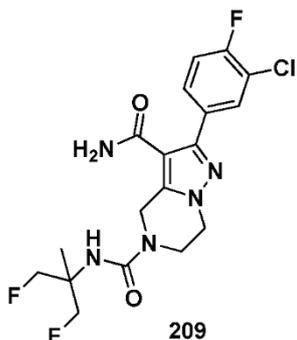
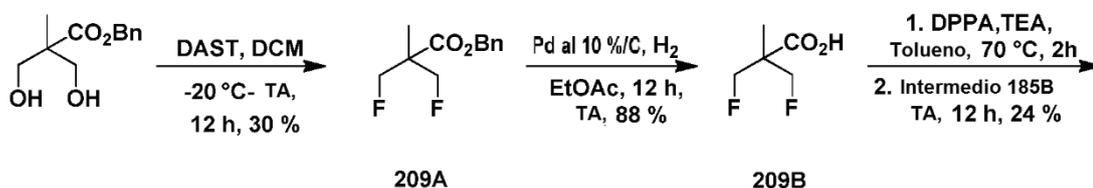
Tabla 7

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
200		<i>N</i> ⁵ -(2-(4-Cianofenil)propan-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	497	1,54 1,53	E L
201		2-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> ⁵ -(3,3-difluoro-2-metilbutan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	460	1,536 1,528	L E
202		2-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-fluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	426	2,14 2,24	L E
203		2-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-fluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	426	8,470 8,080	A B
204		2-(3,4-Diclorofenil)- <i>N</i> ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-metoxiciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	438	1,200	E

(continuación)

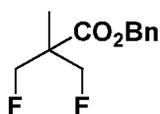
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
205		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((3,3-difluorociclobutil)metil)- 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	458,2	1,446 1,462	E L
206		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((4,4-difluorociclohexil)metil)- 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	486	8,628 8,480	M B
207		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(espiro[2.3] hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	434,0	1,487 1,484	E L
208		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)- 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4 <i>H</i>)-dicarboxamida	484,0	9,095 9,676	B A

Esquema 8



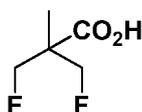
5

Intermedio **209A**: 3-Fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoato de bencilo



- 10 A una solución a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de bencilo (1,0 g, 4,5 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DAST (1,767 ml, 13,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a TA y agitar durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **209A** en forma de un aceite de color amarillo (300 mg, 30 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,04 - 5,22 (m, 2H), 4,45 - 4,71 (m, 4H), 1,19 (t, $J = 1,76\text{ Hz}$, 3H).

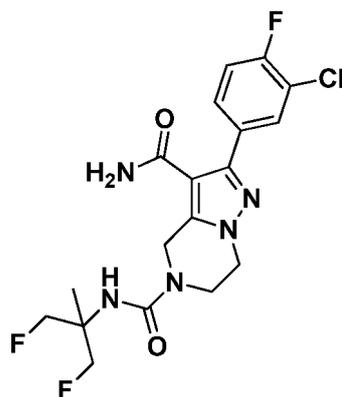
- 20 Intermedio **209B**: Ácido 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoico



- 25 A una solución agitada del Intermedio **209A** (0,300 g, 1,314 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,140 g, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una capa de CELITE® y la torta se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **209B** en forma de un líquido de color amarillo (160 mg, 88 %). El producto en bruto se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,02 (s a, 1H), 4,40 - 4,66 (m, 4H), 1,06 - 1,20 (m, 3H).

30

Compuesto **209**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



5 A una solución agitada del Intermedio **209B** (28,1 mg, 0,204 mmol) en tolueno (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (0,043 ml, 0,305 mmol), DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la solución se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió el Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, agua, salmuera se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

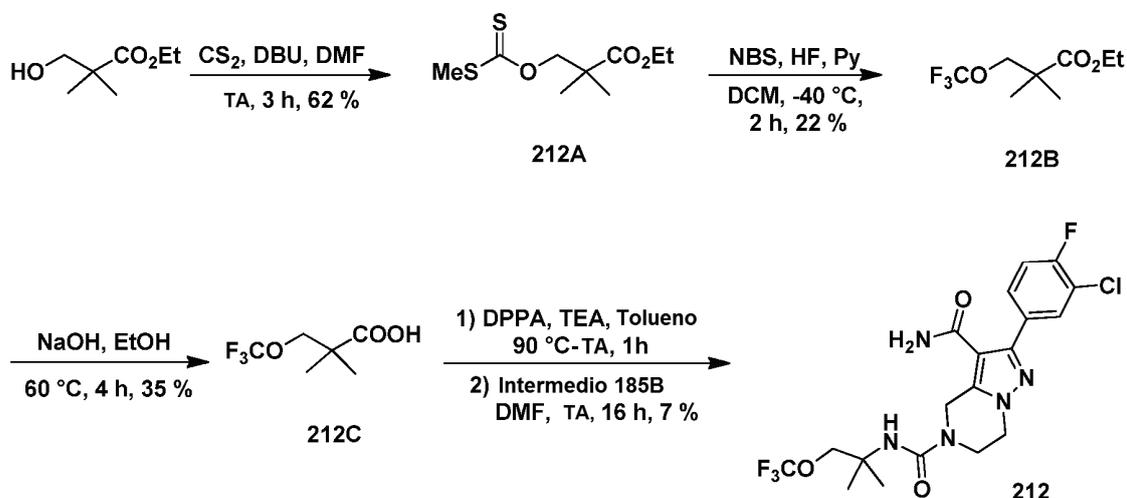
10 Compuesto **209** en forma de un sólido de color amarillo pálido (11 mg, 24 % de rendimiento). Los tiempos de retención de HPLC 1,963 min. y 1,968 min. (Métodos J y K respectivamente); EM(ES): $m/z = 430,2 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, $J = 7,31, 2,16$ Hz, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 2,07$ Hz, 3H).

15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 8 se han preparado de forma similar al Compuesto **209** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **209B** con análogos de **185B**.

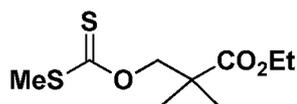
Tabla 8

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
210		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	446,0	2,132	E
211		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	412,0	1,171 1,294	E L

Esquema 9

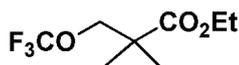


5 Intermedio **212A**: 2,2-Dimetil-3-((metilitio)carbonotioil)oxi)propanoato de etilo



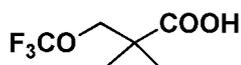
10 A una solución agitada de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (3,0 g, 20,52 mmol) en DMF (15 ml) se añadió DBU (3,10 g, 20,52 mmol) a TA seguido de la adición lenta de CS₂ (3,12 g, 41,0 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, y entonces se enfrió a 10 °C antes de la adición de MeI (6,58 ml, 103 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA después de lo cual se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el Intermedio **212A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (3,0 g, 62 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,59 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7,05 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,23 - 1,29 (m, 9H).

15 Intermedio **212B**: 3-(Trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de etilo



20 A una solución agitada de NBS (1,899 g, 10,67 mmol) en DCM (20 ml) a -40 °C se añadió piridina (1,0 ml, 12,8 mmol) seguido de una solución al 70 % de HF en piridina (2,44 g, 85 mmol) que se agitó entonces durante 10 min a -40 °C seguido de 5 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición de una solución del Intermedio **212A** (0,5 g, 2,13 mmol) en DCM (10 ml) que se agitó entonces durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se volvió de color pardo rojizo y se inactivó entonces con una solución acuosa al 10 % de NaHSO₃. Una solución acuosa al 10 % de NaOH se añadió para ajustar el pH a 10 y la fase acuosa se extrajo entonces con éter dietílico (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1,5 N de HCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **212B** en forma de un líquido de color pardo claro. Se hizo reaccionar en la saponificación sin purificación adicional (100 mg, 22 % de rendimiento).

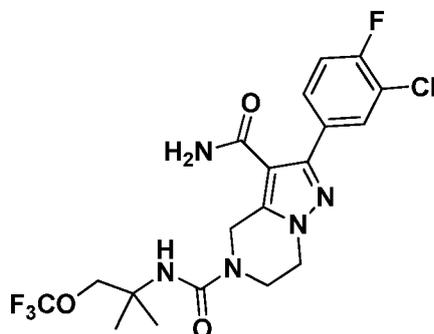
30 Intermedio **212C**: Ácido 3-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico



35 A una solución agitada del Intermedio **212B** (0,10 g, 0,47 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH (0,038 g, 0,943 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar el Intermedio **212C** en forma de un líquido de color pardo claro (30 mg, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,01-12,03 (s a, 1H), 3,34 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).

40

Compuesto **212**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(2-metil-0-(trifluorometoxi)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

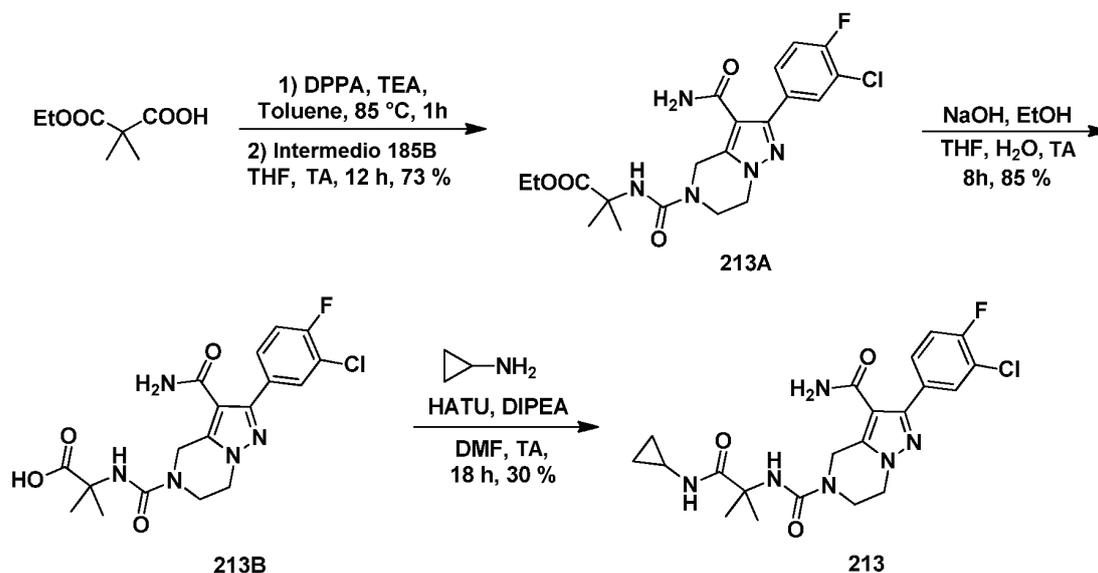


5

A una solución agitada del Intermedio **212C** (95 mg, 0,509 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió TEA (0,118 ml, 0,848 mmol), DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (50 mg, 0,170 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **212** en forma de un sólido de color blanquecino (6 mg, 7 % de rendimiento). Tiempos de retención de HPLC 9,95 min. y 9,08 min. (Métodos A y B respectivamente). EM(ES): *m/z* = 478 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,29 - 7,33 (t, *J* = 8,84 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,18 - 4,21 (t, *J* = 5,24 Hz, 2H), 3,90 - 3,92 (t, *J* = 5,24 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H).

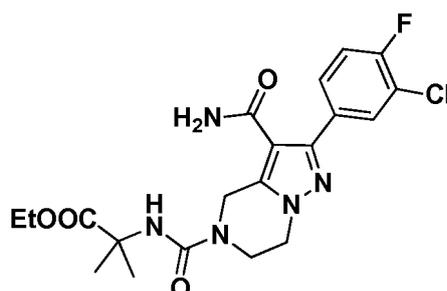
15

Esquema 10



20

Intermedio **213A**: 2-(3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxamido)-2-metilpropanoato de etilo

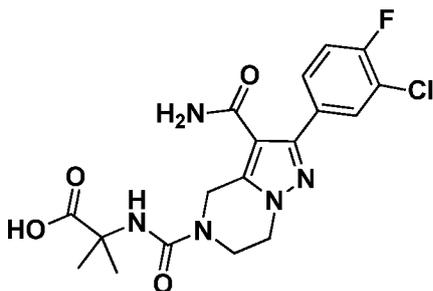


25

A una solución agitada de ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (543 mg, 3,39 mmol) en tolueno (25 ml) a TA en

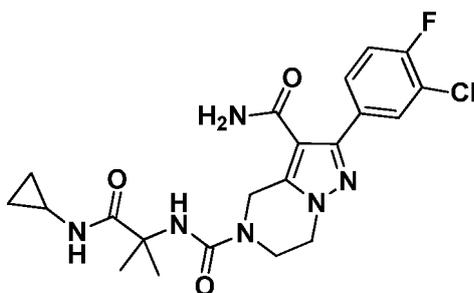
una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (1,182 ml, 8,48 mmol), DPPA (0,731 ml, 3,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (500 mg, 1,697 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La masa de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el Intermedio **213A** en forma de un sólido de color blanquecino (550 mg, 70 % de rendimiento). EM(ES): *m/z* = 452 [M+1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 4,01 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio **213B**: Ácido 2-(3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxamido)-2-metilpropanoico



A una solución del Intermedio **213A** (500 mg, 1,106 mmol) en etanol (20 ml) y THF (20 ml) se añadió una solución de NaOH (89 mg, 2,213 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en agua y el pH de la solución se ajustó a 4 usando una solución acuosa 1,5 N de HCl que se agitó entonces durante 10 min. El precipitado se filtró, se secó y se trituró con éter dietílico para proporcionar el Intermedio **213B** en forma de un sólido de color pardo pálido (400 mg, 85 %). EM(ES): *m/z* = 424 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H).

Intermedio **213**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(1-(ciclopropilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



A una suspensión del Intermedio **213B** (40 mg, 0,094 mmol), HATU (71,8 mg, 0,189 mmol) y DIPEA (0,082 ml, 0,472 mmol) en DMF (6 ml) se añadió ciclopropilamina (6,65 μl, 0,094 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **213** en forma de un sólido de color blanquecino (13,5 mg, 30 %).

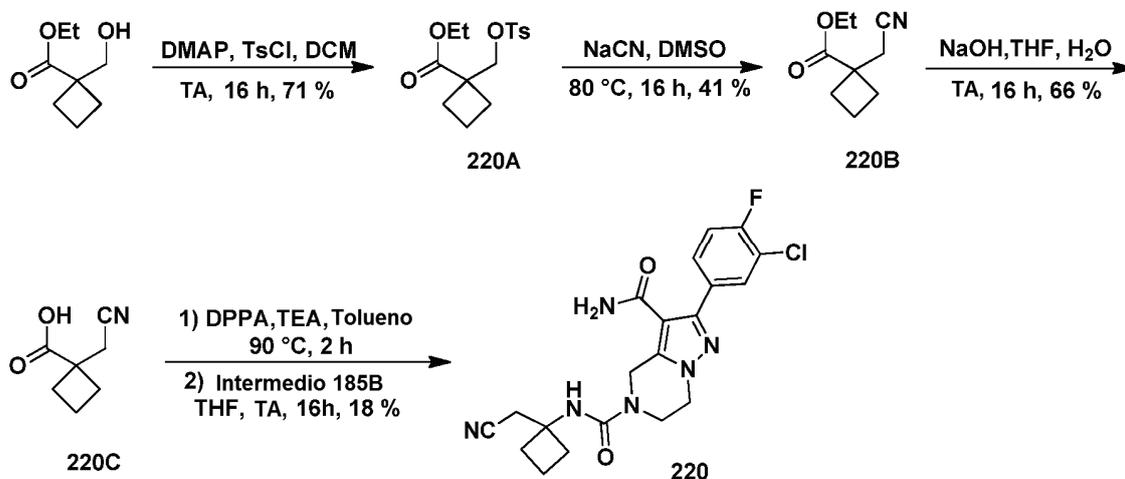
Tiempo de retención de HPLC 6,9 y 6,75 min (Métodos B y C respectivamente). EM(ES): *m/z* = 463 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 2H), 7,14 - 7,37 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 0,52 - 0,60 (m, 2H), 0,31 - 0,40 (m, 2H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 9 se han preparado de forma similar al Compuesto **213** mediante el acoplamiento del Intermedio **213B** con diversas aminas.

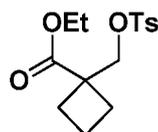
Tabla 9

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
214		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	437	6,25 6,38	B C
215		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	477	6,92 6,80	C B
218		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(1-(dimetilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	451	6,62 6,50	C B

Esquema 11

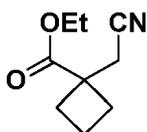


5 Intermedio **220A**: 1-((Tosiloxi)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo



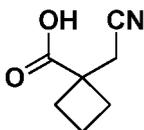
10 A una solución agitada y enfriada con hielo de 1-(hidroximetil) ciclobutanocarboxilato de etilo (0,5 g, 3,16 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DMAP (0,386 g, 3,16 mmol) y p-TsCl (0,603 g, 3,16 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl, salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **220A** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,7 g, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 - 3,95 (m, 5H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,00 - 1,73 (m, 4H), 1,08 (d, J = 14,4 Hz, 3H).

15 Intermedio **220B**: 1-(Cianometil)ciclobutanocarboxilato de etilo



20 A una solución agitada del Intermedio **220A** (0,5 g, 1,601 mmol) en DMSO (2,5 ml) se añadió NaCN (0,196 g, 4,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **220B** en forma de un aceite de color pardo (0,110 g, 41 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,19 - 4,01 (m, 2H), 3,01 - 2,97 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,08 - 1,83 (m, 4H), 1,25 - 1,18 (m, 3H).

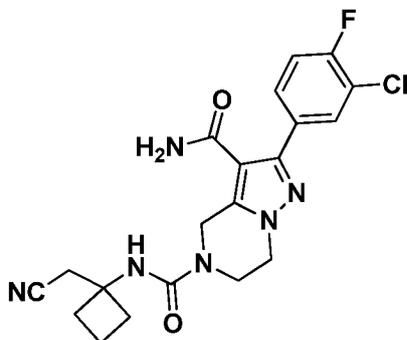
25 Intermedio **220C**: Ácido 1-(cianometil)ciclobutanocarboxílico



30 A una solución agitada del Intermedio **220B** (0,110 g, 0,658 mmol) en etanol (3,5 ml), THF (3,5 ml) y agua (3 ml) se añadió NaOH (0,079 g, 1,974 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó

a 3 usando una solución acuosa 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. La masa residual se azeotropó entonces con tolueno para obtener el Intermedio **220C** en forma de un aceite de color pardo (0,06 g, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,65 (s a, 1H), 3,04 - 2,79 (m, 2H), 2,42 - 2,17 (m, 2H), 2,09 - 1,67 (m, 4H).

5 Compuesto **220**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(1-(cianometil)ciclobutil)-6,7-dihidro pirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

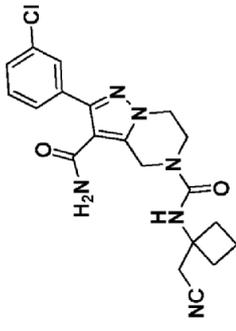
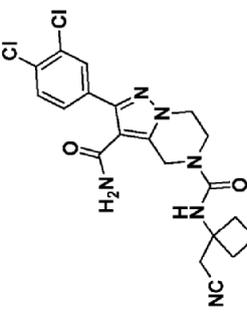


10 A una solución agitada del Intermedio **220C** (0,020 g, 0,145 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió TEA (0,081 ml, 0,578 mmol), DPPA (0,078 ml, 0,361 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (0,040 g, 0,145 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **220** en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 32 %). Tiempos de retención de HPLC 1,21 min. y 1,21 min. (Método E y L respectivamente). EM(ES): *m/z* = 431 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,78 - 1,91 (m, 2H).

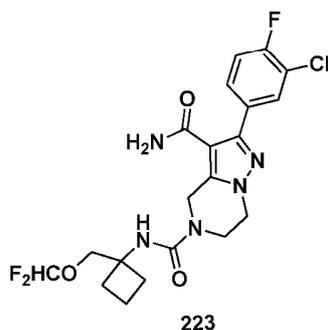
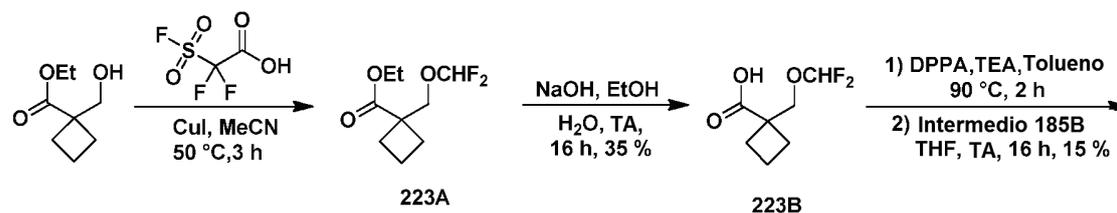
Los Compuestos mostrados en la Tabla 10 se han preparado de forma similar al Compuesto **220** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **220C** con análogos de **185B**.

25

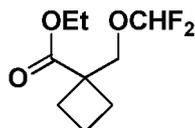
Tabla 10

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
221		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(1-(cianometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	413	1,15 1,15	E L
222		N ⁵ -(1-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]) pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	447	1,34 1,34	E L

Esquema 12

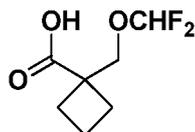


- 5 Intermedio **223A**: 1-((Difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo



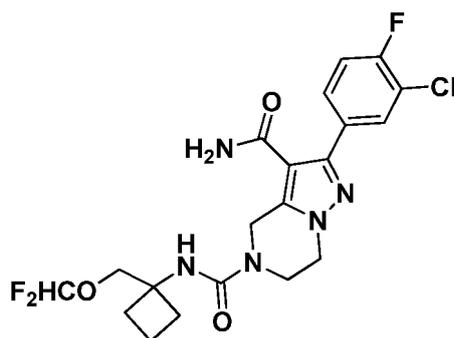
- 10 A una solución agitada de 1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,2 g, 1,264 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió CuI (0,120 g, 0,632 mmol) y la masa de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,196 ml, 1,896 mmol) gota a gota a la solución y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **223A** en forma de un aceite de color pardo (0,2 g, 76 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,94 - 6,39 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 4H), 2,41 - 2,17 (m, 2H), 2,08 - 1,73 (m, 4H), 1,26 - 1,09 (m, 3H).

Intermedio **223B**: Ácido 1-((difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxílico



- 20 A una solución agitada del Intermedio **223A** (0,263 g, 1,263 mmol) en etanol (3,5 ml), THF (3,5 ml) y agua (3 ml) se añadió NaOH (0,152 g, 3,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa acuosa se acidificó entonces a pH 2-3 usando una solución acuosa 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el Intermedio **223B** en forma de un aceite de color pardo (0,08 g, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (s, 1H), 6,97 - 6,40 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 2H), 2,38 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,51 (m, 4H).

- 30 Compuesto **223**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-1-((difluorometoxi)metil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

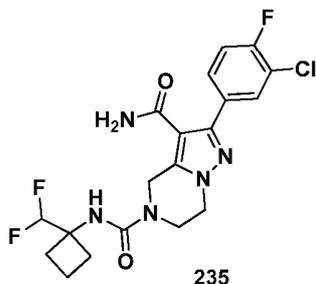
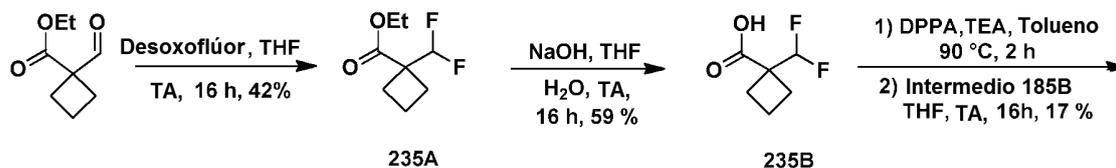


- 5 A una solución agitada del Intermedio **223B** (0,024 g, 0,136 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,076 ml, 0,543 mmol), DPPA (0,074 ml, 0,339 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (0,040 g, 0,136 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **223** en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 15 %). Tiempos de retención de HPLC 2,35 min. y 2,35 min. (Método E y L
- 10 respectivamente). EM(ES): $m/z = 472 [M+1]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, $J = 7,28, 2,26$ Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,47 - 6,87 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 - 4,14 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 4H), 1,80 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H).
- 15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 11 se han preparado de forma similar al Compuesto **223** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **223B** con análogos de **185B**.

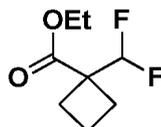
Tabla 11

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
224		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(1-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	488	2,48	L
225		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	454	2,30	E

Esquema 16

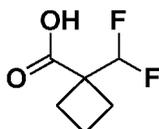


5 Intermedio **235A**: 1-(Difluorometil)ciclobutanocarboxilato de etilo



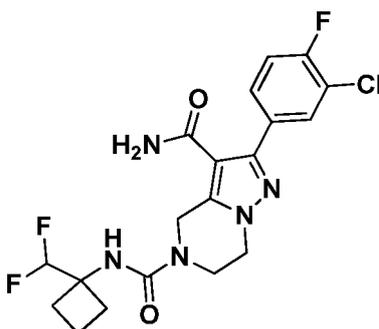
10 A una solución de 1-formilciclobutanocarboxilato de etilo (0,5 g, 3,20 mmol) se añadió DEOXO-FLUOR® (50 % en THF) (2,36 ml, 6,40 mmol) y la solución se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio en bruto **235A** en forma de un aceite de color pardo (0,24 g, 42 % de rendimiento). El producto en bruto se sometió a condiciones de saponificación sin purificación adicional.

15 Intermedio **235B**: Ácido 1-(difluorometil)ciclobutanocarboxílico



20 A una solución agitada del Intermedio **235A** (0,24 g, 1,347 mmol) en etanol (3,5 ml), THF (3,5 ml) se añadió NaOH (0,162 g, 4,04 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó entonces a pH 3-4 usando una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. La masa residual se azeotropó entonces con tolueno para proporcionar el Intermedio **235B** en forma de un sólido de color pardo (0,12 g, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,33 (s, 1H), 6,55 - 5,94 (m, 1H), 3,28 - 3,03 (m, 2H), 2,41 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,68 (m, 2H).

30 Compuesto **235**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(1-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidro pirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



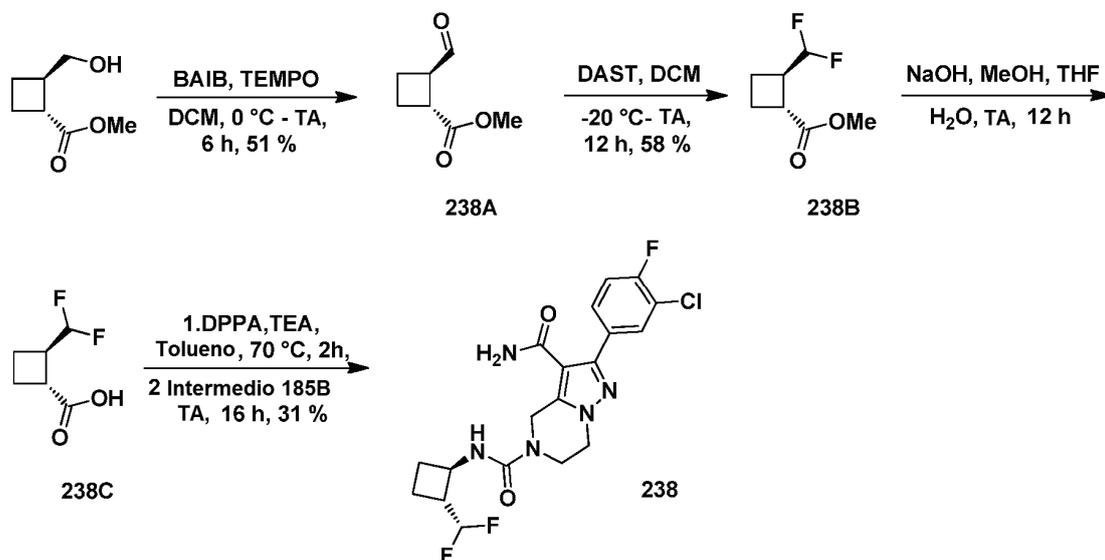
5 A una solución agitada del Intermedio **235B** (0,082 g, 0,543 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió TEA (0,076 ml, 0,543 mmol) y DPPA (0,074 ml, 0,339 mmol) y la masa de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (0,04 g, 0,136 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **235** en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 17 % de rendimiento). Tiempos de retención de HPLC 1,40 y 1,41 min (Método E y L respectivamente). EM(ES): $m/z = 442 [M+1]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, $J = 7,28, 2,26$ Hz, 1H), 7,68 (ddd, $J = 8,53, 4,77, 2,26$ Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,04 - 6,34 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 2,28 - 2,35 (m, 3H), 2,09 - 2,19 (m, 2H), 1,71 - 1,97 (m, 2H).

15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 15 se han preparado de forma similar al Compuesto **235** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **235B** con análogos de **185B**.

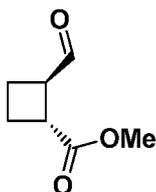
Tabla 15

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
236		2-(3-Clorofenil)-N ² -(1-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	424	1,43 1,41	E L
237		2-(3,4-Diclorofenil)-N ² -(1-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	458	1,54 1,54	E L

Esquema 17

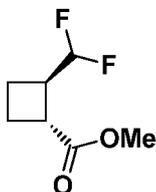


5 Intermedio **238A**: 2-Formilciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*R*)-metilo



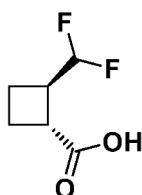
10 A una solución agitada de 2-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de (1*S*,2*R*)-metilo (100 mg, 0,694 mmol) en DCM (5 ml) se añadió bis(acetoxi)yodobenceno (335 mg, 1,040 mmol) y TEMPO (10,84 mg, 0,069 mmol) a 0 °C. La temperatura de la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 6 h. Se añadió agua a la masa de reacción y el compuesto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 40 % de EtOAc en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **238A** en forma de un aceite de color amarillo (50 mg, 51 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,62 (s, 1H) 3,71 (s, 3H), 3,69 - 3,36 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 4H).

15 Intermedio **238B**: 2-(Difluorometil)ciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*R*)-metilo



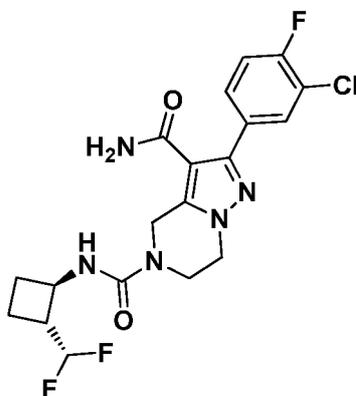
20 A una solución del Intermedio **238A** (300 mg, 2,110 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DAST (0,697 ml, 5,28 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **238B** en forma de un aceite de color amarillo (200 mg, 58 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,87 - 6,21 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,86 - 3,27 (m, 2H), 1,82 - 2,32 (m, 4H).

30 Intermedio **238C**: Ácido (1*R*,2*R*)-2-(difluorometil)ciclobutanocarboxílico



5 A una solución del Intermedio **238B** (200 mg, 1,218 mmol) en THF (1 ml), MeOH (0,3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (97 mg, 2,437 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 usando una solución acuosa de HCl 1,5 N y los compuestos se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el Intermedio **238C** en forma de un líquido viscoso (120 mg, 65,6 % de rendimiento). El producto en bruto se llevó adelante sin purificación alguna. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,24 (s a, 1H), 5,87 - 6,21 (m, 1H), 3,03 (c, J = 8,85 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 8,82, 4,05 Hz, 1H) 1,94 - 2,14 (m, 2H) 1,79 - 1,94 (m, 2H).

10 Compuesto **238**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-((1R,2S)-2-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 A una solución agitada del Intermedio **238C** (15,28 mg, 0,102 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,043 ml, 0,305 mmol), DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Intermedio **238** en forma de un sólido de color amarillo pálido (14 mg, 31 % de rendimiento). Los tiempos de retención de HPLC son 1,314 min. y 1,302 min. (Métodos E y L respectivamente); EM(ES): m/z = 442,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, J = 2,2, 7,3 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 2,2, 4,8, 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 9,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,29 - 5,89 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,89 - 3,69 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 8,7, 12,1 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,80 - 1,55 (m, 2H).

20 Los Compuestos mostrados en la Tabla 16 se han preparado de forma similar al Compuesto **238** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **238C** con análogos de **185B**.

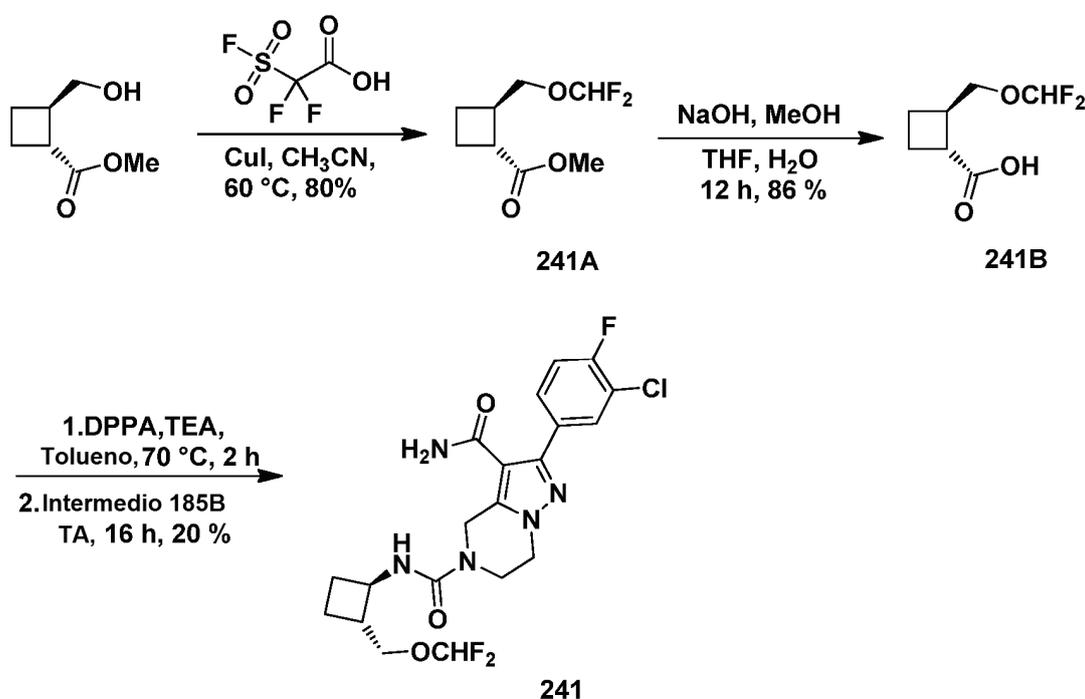
Tabla 16

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
239		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((1R,2S)-2-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	424,2	1,257 1,245	E L

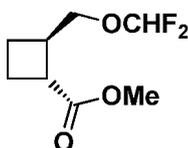
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
240		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5-dicarboxamida	2-(4 <i>H</i>)-	458,2 1,442 1,433	E L

Esquema 18



5

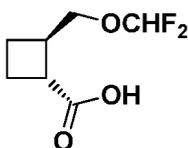
Intermedio **241A**: 2-((Difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*R*)-metilo

10

A una solución de 2-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*R*)-metilo (100 mg, 0,694 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió CuI(I) (66,1 mg, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. A la solución agitada se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (124 mg, 0,694 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h más a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el Intermedio **241A** en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 80 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 5,92 - 6,56 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 5,29 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,01 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 10,15 Hz, 2H), 1,68 - 2,02 (m, 2H).

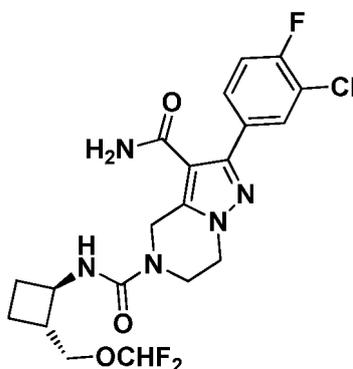
20

Intermedio **241B**: Ácido (1*R*,2*R*)-2-((difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxílico



5 A una solución del Intermedio **241A** (100 mg, 0,515 mmol) en 1:0,3:1 de THF:MeOH:agua se añadió NaOH (41,2 mg, 1,030 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar el Intermedio **241B** en forma de un líquido pegajoso de color amarillo (80 mg, 86 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,10 (s, 1H), 6,35 - 6,95 (m, 1H), 3,74 - 3,89 (m, 2H), 2,85 (c, J = 8,70 Hz, 1H) 2,63 - 2,77 (m, 1H) 1,95 - 2,10 (m, 4H).

Compuesto **241**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-((1R,2R)-2-((difluorometoxi)metil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



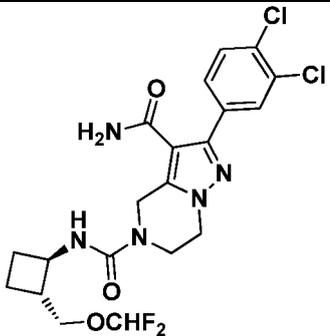
15 A una solución agitada del Intermedio **241B** (18,34 mg, 0,102 mmol) en tolueno (1 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (0,043 ml, 0,305 mmol), DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de 10 % de NaHCO₃, agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **241** en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 20 % de rendimiento). Los tiempos de retención de HPLC son 1,453 min. y 1,467 min. (Métodos J y K respectivamente); EM(ES): m/z = 472,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, J = 7,28, 2,13 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,63, 4,80, 2,13 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 1H), 7,11 - 7,33 (2 s a, 2H), 7,10 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 6,36 - 6,88 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,72 - 3,99 (m, 5H), 2,00 - 2,16 (m, 1H), 1,68 - 1,94 (m, 2H), 1,33 - 1,53 (m, 1H).

30 Los Compuestos mostrados en la Tabla 17 se han preparado de forma similar al Compuesto **241** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **241B** con análogos de **185B**.

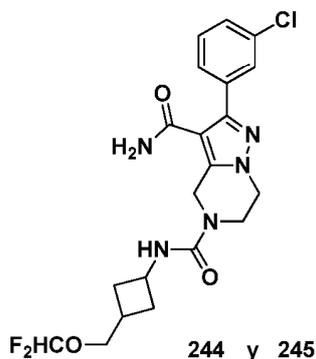
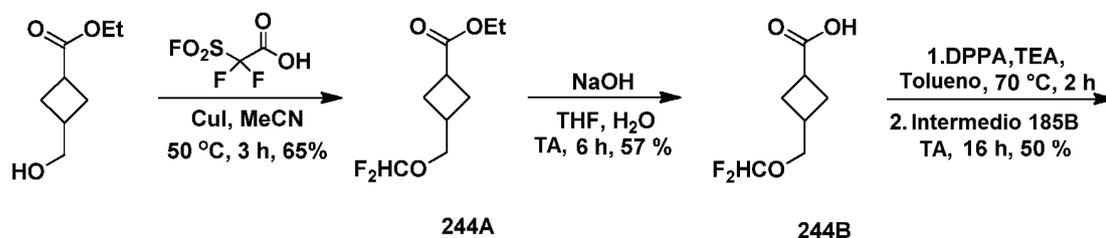
Tabla 17

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
242		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((1R,2R)-2-((difluorometoxi)metil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	454,2	1,405 1,420	E L

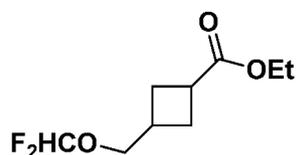
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
243		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-((difluorometoxi)metil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	488,2	1,565 1,576	E L

Esquema 19



5

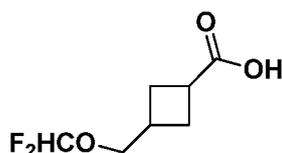
Intermedio **244A**: 3-((Difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

A una solución de CuI (0,120 g, 0,632 mmol) y 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,2 g, 1,264 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,195 ml, 1,896 mmol) gota a gota calentado a 50 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de Buchner y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar una mezcla *cis* y *trans* del Intermedio **244A** en forma de un aceite incoloro (0,3 g, 55 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 5,93 - 6,50 (m, 1H), 4,07 - 4,24 (m, 2H), 3,59 - 3,76 (m, 2H), 2,95 - 3,19 (m, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 1H), 2,21 - 2,43 (m, 2H), 1,98 - 2,16 (m, 2H), 1,19 - 1,35 (m, 3H).

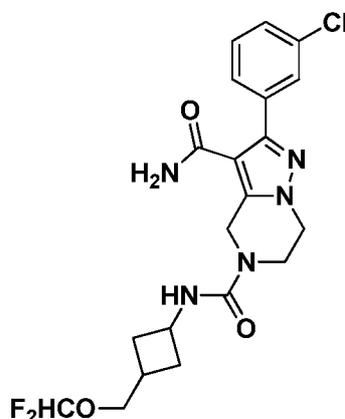
15

20 Intermedio **244B**: Ácido 3-((difluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxílico



A una solución del Intermedio **244A** (0,3 g, 1,441 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH (0,144 g, 3,60 mmol) en agua (2 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. Los volátiles se retiraron bajo una presión reducida y el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa de HCl 1,0 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **244B** en forma de un líquido de color amarillo (0,15 g, 57 %, mezcla *cis* y *trans*). El producto en bruto se hizo reaccionar para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,01 (s a, 1H), 6,41 - 6,90 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 2,88 - 3,11 (m, 1H), 2,06 - 2,34 (m, 3H), 1,83 - 2,04 (m, 2H).

Compuestos **244** y **245**: 2-(3-Clorofenil)-N⁶-(3-((difluorometoxi)metil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

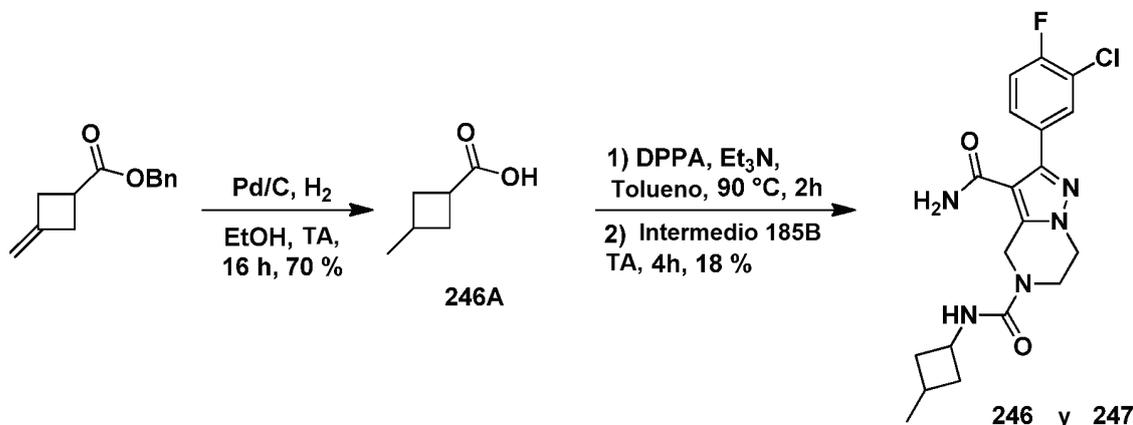


Una solución del Intermedio **244B** (52,1 mg, 0,289 mmol), TEA (0,081 ml, 0,578 mmol), DPPA (0,062 ml, 0,289 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **156E** (60 mg, 0,193 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de 10 % de NaHCO₃, agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto. La mezcla de reacción en bruto se purificó por TLC preparativa. El material en bruto se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm que se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se separó y se extrajo en 10 % de MeOH en DCM, y entonces se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla de los Compuestos **244** y **245** en forma de un sólido de color blanquecino. Los isómeros individuales se separaron usando SFC preparativa.

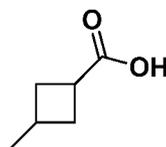
Compuesto **244**: Tiempo de retención 4,22 min (Método de HPLC Q); EM(ES): *m/z* = 454 [M+H]⁺; Rendimiento = 8 mg, 25 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (dt, *J* = 6,65, 1,95 Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 6,44 - 6,85 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 6,02 Hz, 2H), 2,13 - 2,31 (m, 3H), 1,68 - 1,78 (m, 2H).

Compuesto **245**: Tiempo de retención 4,88 min (Método de HPLC Q); EM(ES): *m/z* = 454 [M+H]⁺; Rendimiento = 8 mg, 25 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 (t, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,48 - 6,88 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 7,53 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 1,99 - 2,17 (m, 4H).

Esquema 20

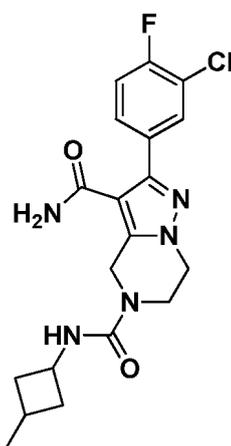


5 Intermedio 246A: Ácido 3-metilciclobutanocarboxílico



10 Una solución de 3-metilenociclobutanocarboxilato de bencilo (1,0 g, 4,94 mmol) y Pd al 10 %/C (0,526 g, 0,494 mmol) en etanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de Buchner y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el Intermedio **246A** en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,4 g, 70 %, líquido incoloro). Esta se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 - 3,05 (m, 1H), 2,13 - 2,45 (m, 3H), 1,61 - 1,84 (m, 2H), 1,08 (dd, *J* = 6,99, 3,59 Hz, 1,6H) 0,93 - 1,02 (m, 1,4 H).

15 Compuestos **246** y **247**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-(3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



20 Una solución del Intermedio **246A** (77 mg, 0,679 mmol), TEA (0,142 ml, 1,018 mmol) y DPPA (0,146 ml, 0,679 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,339 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ ac. al 10 %, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por TLC preparativa. El material en bruto se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm y se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se separó y se extrajo en 10 % de MeOH en DCM, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en forma de un sólido de color blanquecino. Los isómeros individuales se separaron usando purificación de SFC quiral preparativa.

30 Compuesto **246**: Tiempo de retención = 21,82 min. (Método de HPLC P); EM(ES): *m/z* = 406 [M+H]⁺; Rendimiento =

13 mg, 9 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,87 - 4,00 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 2H), 1,84 - 2,00 (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H).

5

Compuesto **247**: Tiempo de retención = 26,26 min. (Método de HPLC P); EM(ES): *m/z* = 406 [M+H]⁺; Rendimiento = 13 mg, 9 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,18 - 2,23 (m, 1H), 2,068 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,85 (m, 2H), 1,09 - 1,12 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H).

10

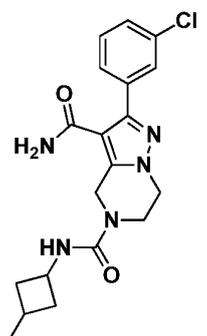
Los Compuestos mostrados en la Tabla 18 se han preparado de forma similar a los Compuestos **246** y **247** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **246A** con análogos de **185B**.

15

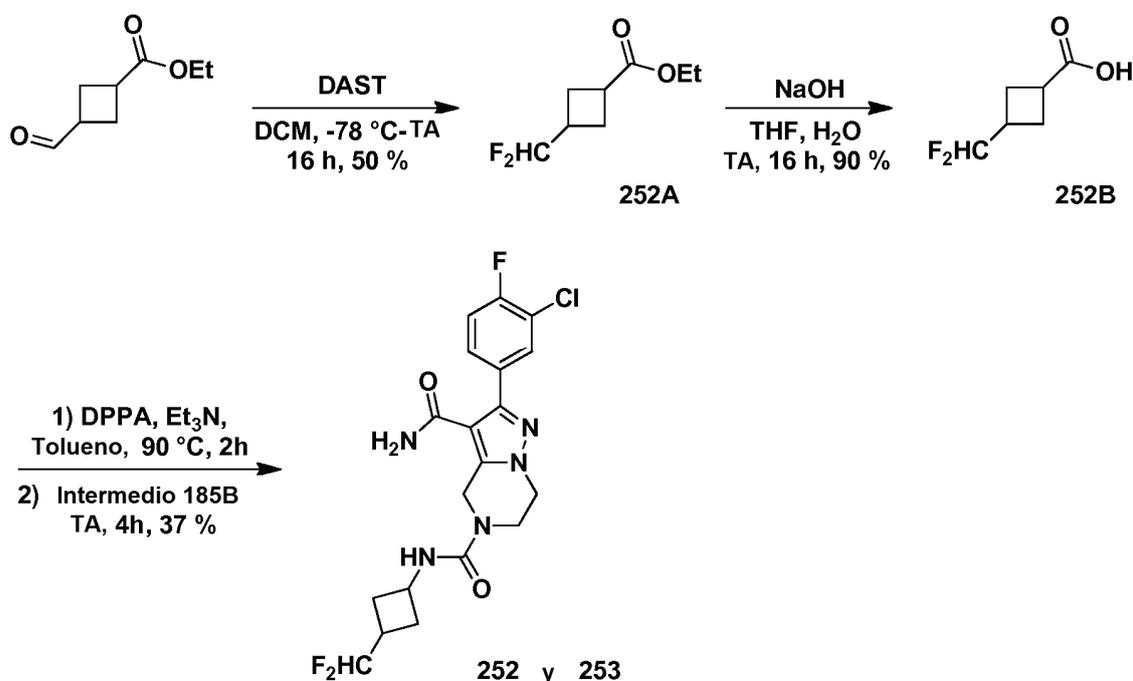
Tabla 18

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
248		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	422	14,52	P
249		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	422	17,37	P
250		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	388	4,54	P

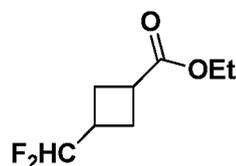
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
251		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	388	5,34	P

Esquema 21



5

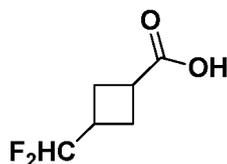
Intermedio **252A**: 3-(Difluorometil)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

A una solución de 3-formilciclobutanocarboxilato de etilo (0,6 g, 3,84 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C se añadió DAST (1,015 ml, 7,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de HCl 1,5 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **252A** en forma de un líquido de color amarillo (0,5 g, 73 %, mezcla de isómeros *cis* y *trans*). El producto en bruto se hizo reaccionar para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,58 - 6,01 (m, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 2,98 - 3,20 (m, 1H), 2,57 - 2,85 (m, 1H), 2,20 - 2,48 (m, 4H), 1,21 - 1,33 (m, 3H).

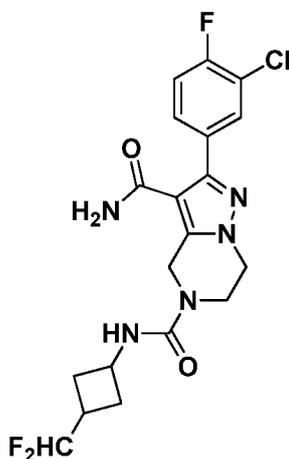
15

20 Intermedio **252B**: Ácido 3-(difluorometil)ciclobutanocarboxílico



5 A una solución agitada del Intermedio **252A** (0,2 g, 1,122 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH (0,112 g, 2,81 mmol) en agua (2 ml) a TA. Después de 16 h, el THF se retiró bajo una presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 3 usando una solución ac. 1,0 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **252B** en forma de un líquido de color amarillo (0,12 g, 71 %, mezcla de isómeros *cis* y *trans*). El producto en bruto se usó en una reacción subsiguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,01 - 12,22 (m, 1H), 5,84 - 6,32 (m, 1H), 2,97 - 3,13 (m, 1H), 2,59 - 2,77 (m, 1H), 2,06 - 2,32 (m, 4H).

10 Compuestos **252** y **253**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(3-(difluorometil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 Una solución del Intermedio **252B** (54,3 mg, 0,361 mmol), TEA (0,076 ml, 0,542 mmol) y DPPA (0,078 ml, 0,361 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (50 mg, 0,181 mmol) en THF y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, agua, y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa. El material en bruto se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm y se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se retiró y se extrajo en 10 % de MeOH en DCM, se filtró y se concentró para dar los Compuestos **252** y **253** en forma de un sólido de color blanquecino (mezcla de isómeros *cis* y *trans*). Ambos isómeros se separaron por SFC quiral.

20 Compuesto **252**: (13 mg, 21 %); Tiempo de retención: 5,48 min (Método de HPLC N); EM(ES): *m/z* = 442 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (t, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 5,82 - 6,17 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 3H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,43 (d, *J* = 18,07 Hz, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 2H), 1,88 - 1,99 (m, 2H).

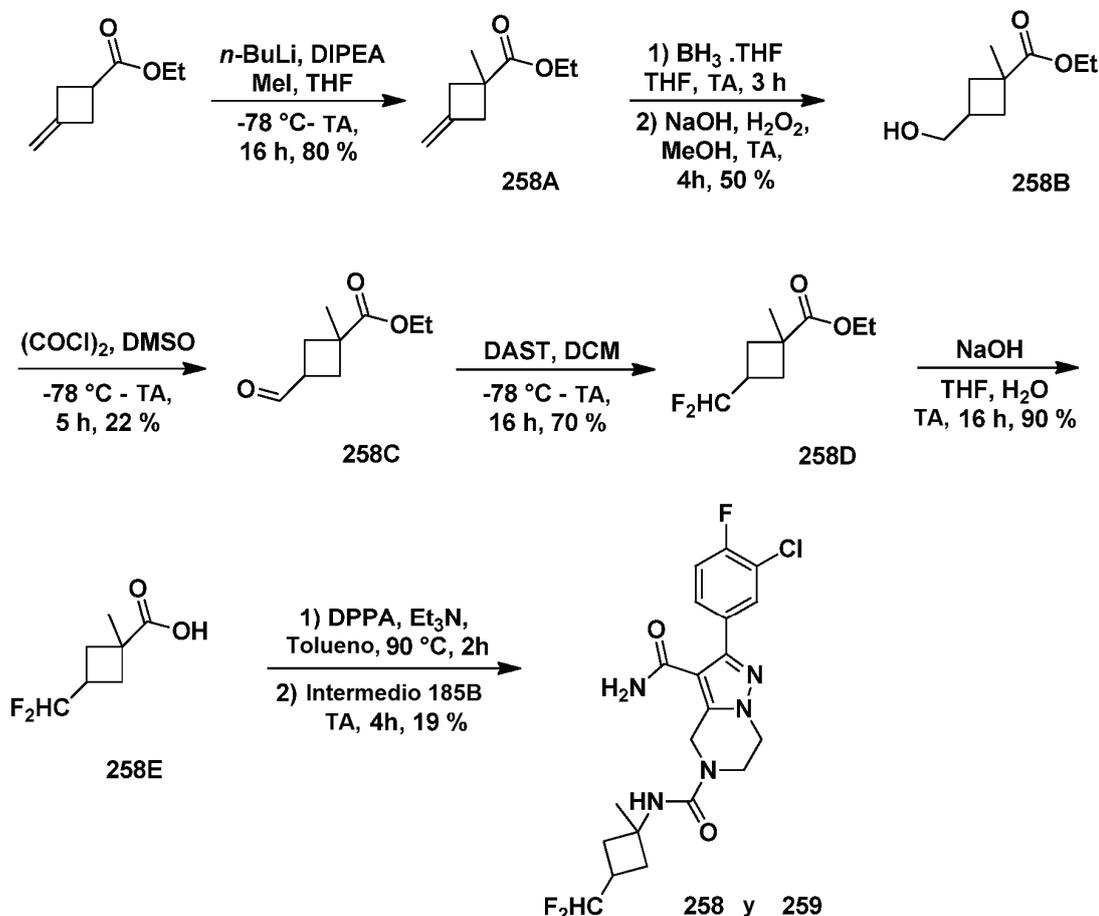
30 Compuesto **253**: (10 mg, 16 %); Tiempo de retención: 6,40 min (Método de HPLC N); EM(ES): *m/z* = 442 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,16 - 7,17 (m, *J* = 7,03 Hz, 2H), 5,82 - 6,37 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 4H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 19 se han preparado de forma similar a los Compuestos **252** y **253** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **252B** con análogos de **185B**.

Tabla 19

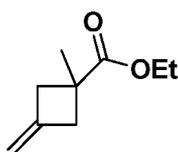
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
254		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	459	4,1	Q
255		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	459	5,79	Q
256		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(3-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	424	6,44	N
257		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3-(difluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	424	7,18	N

Esquema 22



5 Intermedio **258A**: 1-Metil-3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo

Esquema 22

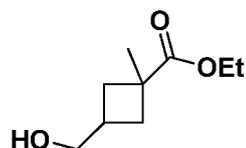


10

A una solución agitada de LDA (60 ml, 54 mmol, 1,0 M en THF (150 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió 3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo (5,0 g, 35,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitar durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió MeI (8,92 ml, 143 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de NH_4Cl y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de HCl 1,5 N, salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 1 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **258A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (3,5 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,83 - 4,93 (m, 2H), 4,18 (c, $J = 7,18\text{ Hz}$, 3,12 - 3,24 (m, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,23 - 1,36 (m, 3H).

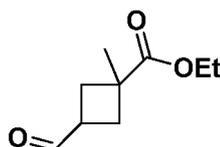
20

Intermedio **258B**: 3-(Hidroximetil)-1-metilciclobutanocarboxilato de etilo



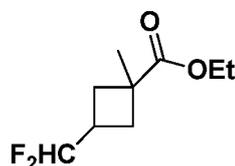
A una solución del Intermedio **258A** (1,0 g, 6,48 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -10 °C se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3,24 ml, 6,48 mmol, 2 M en THF) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y agitar durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C, se añadió metanol (5 ml) y se agitó durante 15 min. seguido de la adición de una solución de NaOH ac. al 10 % (1 ml, 3,24 mmol) y H_2O_2 (0,596 ml, 9,73 mmol, 30 % v/v) secuencialmente y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. Se neutralizó entonces con HCl 1,5 N acuoso y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **258B** en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,5 g, 45 %, mezcla de isómeros *cis* y *trans*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,43 - 4,52 (m, 1H), 3,99 - 4,13 (m, 2H), 3,27 - 3,28 (m, 2H), 2,26 - 2,40 (m, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,34 (s, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,13 - 1,22 (m, 3H).

Intermedio **258C**: 3-Formil-1-metilciclobutanocarboxilato de etilo



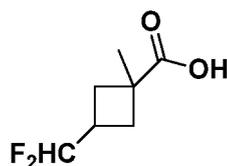
A una solución de cloruro de oxalilo (0,549 ml, 6,27 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,890 ml, 12,54 mmol) como una solución en DCM (5 ml) lentamente a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min. antes de la adición gota a gota del Intermedio **258B** (0,5 g, 3,14 mmol) como una solución en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a -78 °C. Se añadió TEA (4,37 ml, 31,4 mmol) a la reacción y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a TA y se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 30 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **258C** en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,12 g, 22 %, mezcla de isómeros *cis* y *trans*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,63 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 3,08 - 3,28 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,93 - 2,14 (m, 2H), 1,37 - 1,43 (s, 1H), 1,21 - 1,30 (s, 2H), 1,13 - 1,21 (m, 3H).

Intermedio **258D**: 3-(Difluorometil)-1-metilciclobutanocarboxilato de etilo



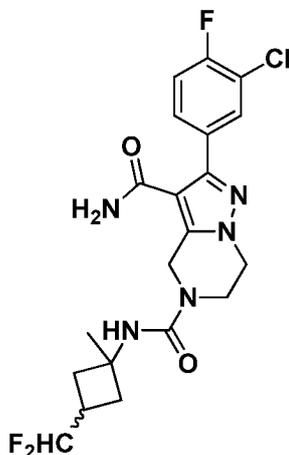
A una solución del Intermedio **258C** (0,1 g, 0,588 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C se añadió DAST (0,155 ml, 1,175 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO_3 y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. 1,5 N de HCl, seguido de salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **258D** (0,08 g, 70 %, como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en forma de un líquido de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 5,58 - 6,01 (m, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 2,61 - 2,85 (m, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 2H), 1,85 - 2,05 (m, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,21 - 1,26 (m, 3H).

Intermedio **258E**: Ácido 3-(difluorometil)-1-metilciclobutanocarboxílico



Una solución del Intermedio **258D** (0,07 g, 0,364 mmol) y NaOH (0,036 g, 0,910 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, el pH se ajustó a ~3 con una solución ac. 1,0 N de HCl, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **258E** (0,05 g, 84 %, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en forma de un líquido de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,20 - 12,36 (m, 1H), 5,86 - 6,24 (m, 1H), 2,57 - 2,86 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,27 (s, 2H).

Compuestos **258** y **259**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(3-(difluorometil)-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

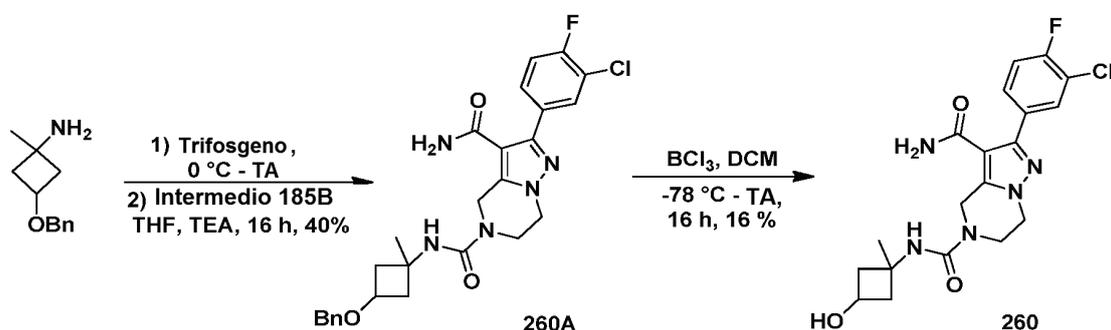


Una solución del Intermedio **258E** (84 mg, 0,509 mmol), TEA (0,142 ml, 1,018 mmol), DPPA (0,146 ml, 0,679 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,339 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de 10 % de NaHCO₃, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa. El producto en bruto se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm y se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se retiró y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM, se filtró y se concentró para proporcionar los Compuestos **258** y **259**, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar los isómeros *cis* y *trans*.

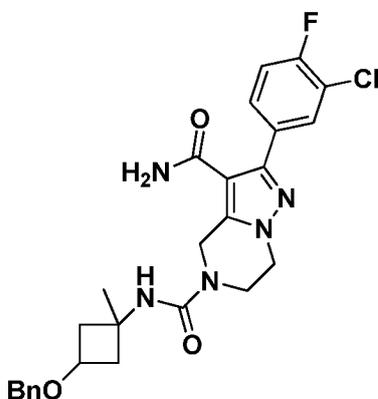
Compuesto **258**: Tiempos de retención 8,64 min. (Método O); Rendimiento = 10 mg, 6 %; EM(ES): *m/z* = 456 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (dd, *J* = 7,37, 2,08 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,69, 4,91, 2,27 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,87 - 6,29 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,29 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,10 Hz, 2H), 2,66 - 2,80 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 1,92 (dd, *J* = 13,22, 7,93 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H).

Compuesto **259**: Tiempo de retención 11,9 min. (Método O); Rendimiento = 21 mg, 13 %; EM(ES): *m/z* = 456 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,66, 4,64, 2,26 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,90 - 6,22 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

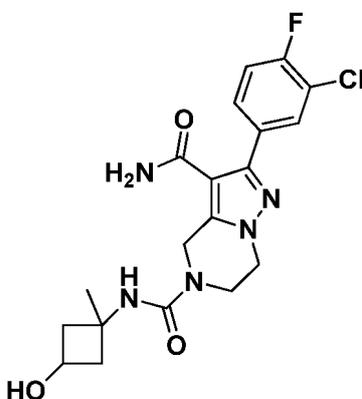
Esquema 23



- 5 Intermedio **260A**: *N*⁶-(3-(Benciloxi)-1-metilciclobutil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



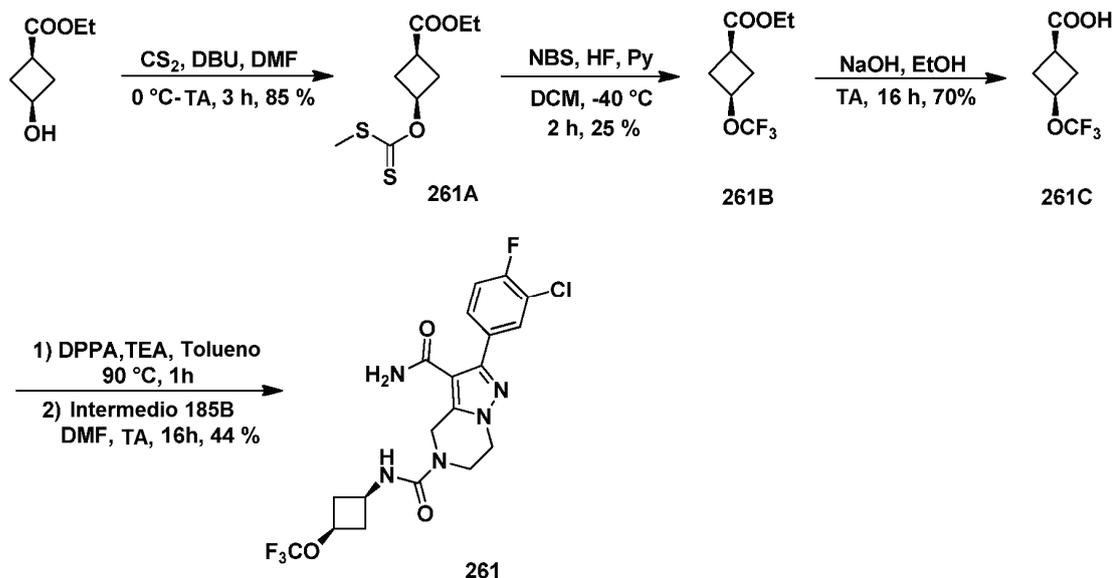
- 10 A una solución agitada de 3-(benciloxi)-1-metilciclobutanamina (64,9 mg, 0,339 mmol) en THF (10 ml) se añadió TEA (0,14 ml, 1,357 mmol) seguido de trifosgeno (100 mg, 0,339 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml) se añadió a 0 °C y la solución resultante se dejó calentar a TA y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar la mezcla de reacción en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **260A** (70 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(ES): *m/z* = 512 [M+H]⁺.
- 15
- 20 Compuesto **260**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-(3-hidroxi-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



- 25 A una solución agitada del Intermedio **260A** (70 mg, 0,137 mmol) en DCM (10 ml), enfriada a -78 °C, se añadió BCl₃ (0,547 ml, 0,547 mmol, 1,0 M en DCM) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por HPLC

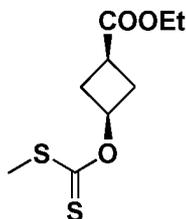
5 preparativa para proporcionar el Compuesto **260** en forma de un sólido de color blanquecino (9,0 mg, 16 % de rendimiento). Tiempos de ret. de HPLC 6,51 min. y 6,54 min. (Métodos de HPLC A y B). EM(ES): $m/z = 422 [M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86 (dd, $J = 7,31, 2,16$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 6,24, 2,49$ Hz, 1H), 7,43 - 7,48 (t, 1H), 7,11 - 7,41 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,90 (dd, $J = 10,42, 6,15$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,45 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 1,95 - 1,98 (m, 1H), 1,70 - 1,75 (m, 1H), 1,74 (s, 1.5H), 1,24 - 1,40 (s, 1.5H).

Esquema 24



10

Intermedio **261A**: 3-(((Metilto)carbonotioil)oxi) ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo

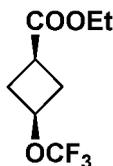


15

A una solución agitada de 3-hidrox ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo (1,6 g, 11,10 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió DBU (3,34 g, 13,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. antes de la adición de disulfuro de carbono (2,68 ml, 44,4 mmol), seguido de MeI (3,47 ml, 55,5 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **261A** en forma de un líquido incoloro (2,2 g, 85 %). RMN ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm; 5,43 - 5,54 (m, 1H), 4,13 - 4,24 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 3H), 2,45 - 2,56 (m, 5H), 1,24 - 1,33 (m, 3H).

25

Intermedio **261B**: 3-(Trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo



30 A una solución agitada de NBS (8,35 g, 46,9 mmol) en DCM (20 ml) a -40 °C se añadió piridina (3,00 ml, 37,6 mmol) seguido de 70 % de HF en piridina (10,73 g, 376 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 10 min y se calentó

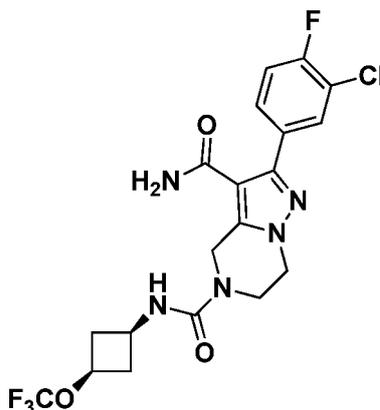
a 0 °C. Después, una solución del Intermedio **261A** (2,2 g, 9,39 mmol) en DCM (10 ml) se añadió a 0 °C a la solución agitada anterior y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se volvió de color pardo rojizo. Se inactivó con 10 % de NaHSO₃ seguido de solución de NaOH al 10 % y el pH se hizo alcalino hasta 10 y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **261B** en forma de un líquido incoloro (0,5 g 25 % de rendimiento), RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm; 4,52 - 4,62 (m, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 2H), 2,56 - 2,79 (m, 5H), 1,24 - 1,30 (m, 3H).

10 Intermedio **261C**: Ácido (1s,3s)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico



15 A una solución agitada del Intermedio **261B** (0,5 g, 2,357 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH (0,189 g, 4,71 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. Después de la compleción de la reacción, los volátiles se evaporaron y la mezcla de reacción en bruto se inactivó con una solución acuosa 1,5 N de HCl que se extrajo entonces con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **261C** en forma de un líquido de color pardo claro que se hizo reaccionar en la reorganización de Curtius sin purificación alguna (0,3 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,34 (s a, 1H), 4,75 (quint., J = 7,53 Hz, 1H), 2,53 - 2,75 (m, 3H), 2,24 - 2,32 (m, 2H).

20 Compuesto **261**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-((1r,3r)-3-(trifluorometoxi) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



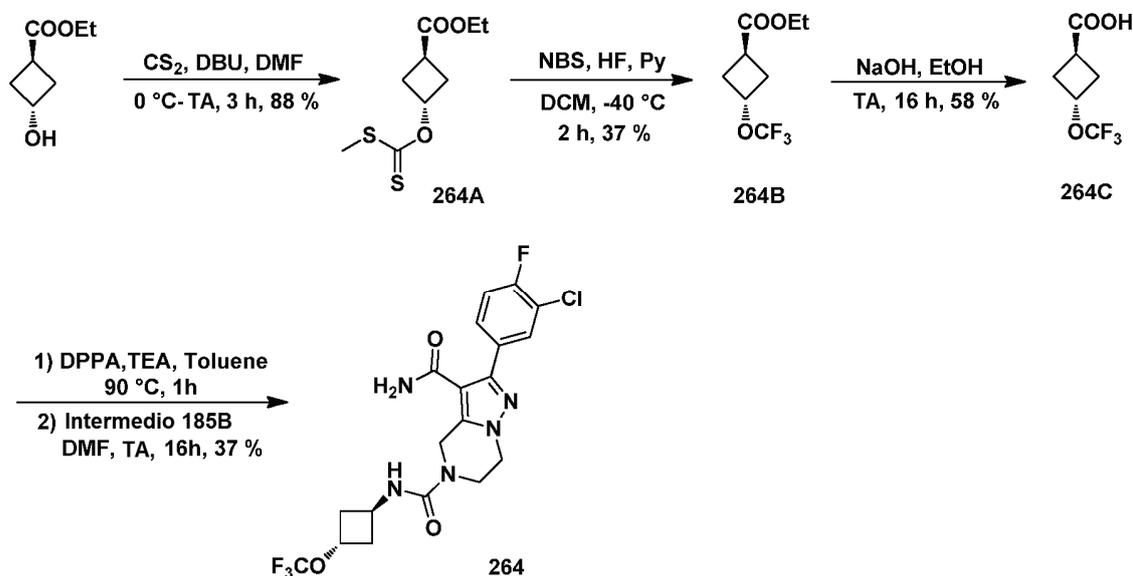
25 A una solución agitada del Intermedio **261C** (50 mg, 0,272 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió TEA (0,118 ml, 0,848 mmol) y DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (50 mg, 0,170 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a TA durante 15 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo una presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **261** en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 25 % de rendimiento). Método de HPLC A y B: 9,40 y 8,70 min respectivamente. EM(ES): m/z = 476 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (dd, J = 7,28, 2,20 Hz, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,47 (t, J = 9,04 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,52 - 4,61 (m, 1H), 4,14 (t, J = 5,24 Hz, 2H), 3,80 - 3,91 (m, 3H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 2H).

40 Los Compuestos mostrados en la Tabla 20 se han preparado de forma similar al Compuesto **261** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **261C** con análogos de **185B**.

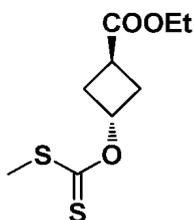
Tabla 20

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
262		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	458	9,20 8,50	A B
263		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	492	10,00 9,30	A B

Esquema 25

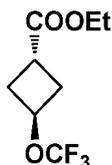


5

Intermedio **264A**: 3-(((Metilitio)carbonotioil)oxi) ciclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-etilo

5 A una solución agitada de 3-hidrox ciclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-etilo (2,8 g, 19,42 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió DBU (5,85 g, 23,31 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. antes de la adición de disulfuro de carbono (4,68 ml, 78 mmol), seguido de MeI (6,07 ml, 97 mmol) a 0 °C. La solución de color rojo resultante se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **264A** en forma de un líquido de color pardo claro (4,0 g, 88 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,43 - 5,68 (m, 1H), 4,00 - 4,16 (t, 2H), 3,05 - 3,17 (m, 1H), 2,55 - 2,78 (m, 3H), 1,93 - 2,43 (m, 2H), 0,98 - 1,38 (m, 3H).

10 Intermedio **264B**: 3-(Trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-etilo



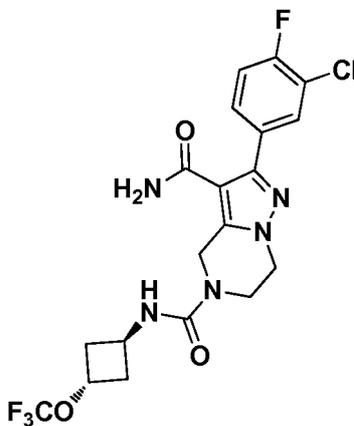
15 A una solución agitada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5,49 g, 19,20 mmol) en DCM (30 ml) a -78 °C se añadió un 70 % de HF en piridina (6,65 ml, 26 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 10 y entonces se añadió el Intermedio **264A** (1,5 g, 6,4 mmol) en DCM (15 ml) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se volvió de color pardo rojizo. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se inactivó con NaOH acuoso al 10 % para ajustar el pH 10 y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el Intermedio **264B** en forma de un líquido de color pardo claro que se tomó para la siguiente etapa sin purificación alguna. (0,5 g, 37 % de rendimiento).

Intermedio **264C**: Ácido (1*r*,3*r*)-3-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico



25 A una solución agitada del Intermedio **264B** (0,5 g, 2,36 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de NaOH (0,189 g, 4,71 mmol) en agua (2 ml) que se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a 3 con una solución acuosa de HCl y después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **264C** (0,25 g, 58 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo pálido. El compuesto en bruto se usó directamente en la reorganización de Curtius sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,42 (s a, 1H), 4,91 (quint., J = 7,53 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 4H).

30 Compuesto **264**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-((1*r*,3*r*)-3-(trifluorometoxi) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



40 A una solución agitada del Intermedio **264C** (30 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,51 mmol), DPPA (0,028 ml, 0,12 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió

una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **264** en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 33 % de rendimiento). Tiempos de retención de HPLC 9,4 min. y 8,8 min. (Métodos A y B respectivamente). EM(ES): *m/z* = 476 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 4H).

5 Los Compuestos mostrados en la Tabla 21 se han preparado de forma similar al Compuesto 264 mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **264C** con **199B**.

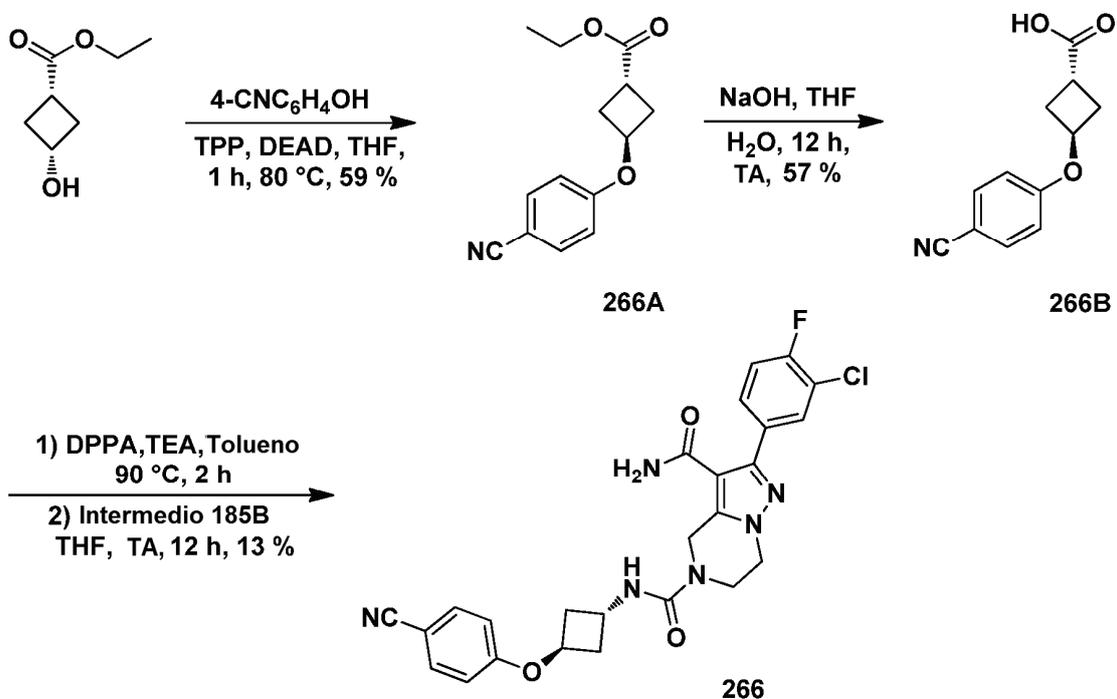
10 Los Compuestos mostrados en la Tabla 21 se han preparado de forma similar al Compuesto 264 mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **264C** con **199B**.

Tabla 21

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
265		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	492	9,82 9,25	A B

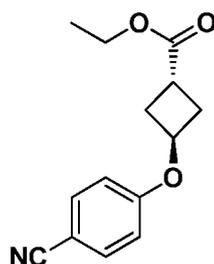
15

Esquema 26



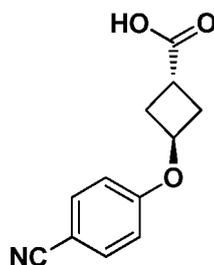
Intermedio **266A**: 3-(4-Cianofenoxi)ciclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-etilo

20



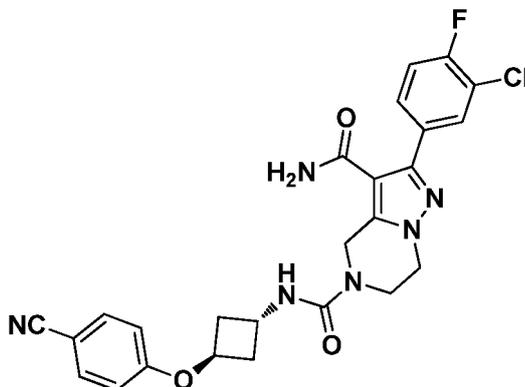
5 A una solución de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo (0,9 g, 6,24 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (1,487 g, 12,49 mmol) y trifenilfosfina (3,27 g, 12,49 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió una solución de DEAD (2,451 ml, 12,49 mmol) en THF a TA. La mezcla de reacción se dejó agitar entonces a 70 °C durante 3 h, tiempo después del cual los volátiles se retiraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **266A** en forma de un sólido gomoso incoloro (0,1 g, 14 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 - 7,59 (d, 2H), 7,14 - 6,84 (d, 2H), 5,04 - 4,78 (m, 1H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,27 - 3,05 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio **266B**: Ácido (1r,3r)-3-(4-cianofenoxy)ciclobutanocarboxílico



15 A una solución del Intermedio **266A** (300 mg, 1,223 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (147 mg, 3,67 mmol) a TA. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó a pH = 2 con una solución acuosa 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituró con Et₂O (2 x 10 ml) para proporcionar el Intermedio **266B** en forma de un sólido de color blanquecino (0,15 g, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 - 11,92 (s a, 1H), 7,86 - 7,59 (d, 2H), 7,12 - 6,84 (d, 2H), 5,01 - 4,74 (m, 1H), 3,17 - 2,97 (m, 1H), 2,78 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 2H).

25 Compuesto **266**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxy) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



30 A una solución agitada del Intermedio **266B** (44,2 mg, 0,204 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,095 ml, 0,679 mmol), DPPA (0,058 ml, 0,271 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y a la misma se añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua y solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **266** en forma de un sólido de color blanquecino (9 mg, 13 %). Tiempos de retención de HPLC 1,555 y 1,547 min (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): m/z = 472 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, J = 2,0, 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,47 (t,

$J = 9,0$ Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 2H).

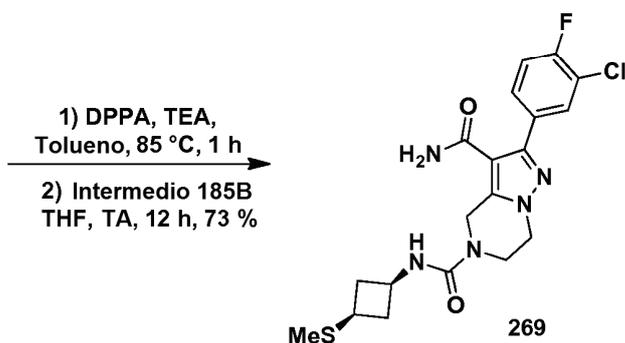
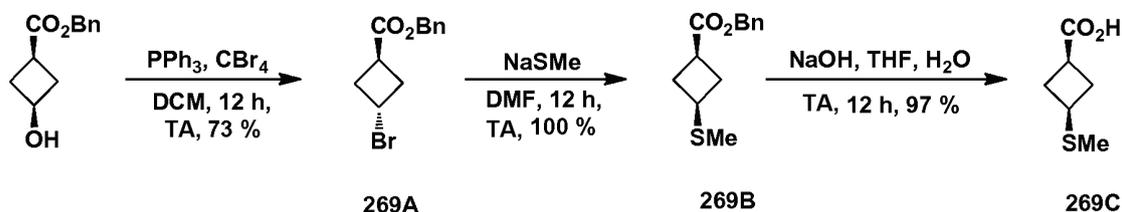
Los Compuestos mostrados en la Tabla 22 se han preparado de forma similar al Compuesto **266** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **266B** con análogos de **185B**.

Tabla 22

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
267		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	491,2	1,511 1,504	E L
268		N ⁵ -((1r,3r)-3-(4-Cianofenoxi)ciclobutil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	525,2	1,660 1,654	E L

Esquema 27

10



Intermedio **269A**: 3-Bromociclobutanocarboxilato de (1r,3r)-bencilo



15

A una solución agitada de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-bencilo (2,0 g, 9,7 mmol) en DCM (80 ml) se añadió PPh₃ (11,45 g, 43,6 mmol) seguido de la adición de CBr₄ (12,86 g, 38,8 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **269A** en forma de un líquido incoloro (1,9 g, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (s, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,73 - 2,59 (m, 2H).

Intermedio **269B**: 3-(Metiltio)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-bencilo



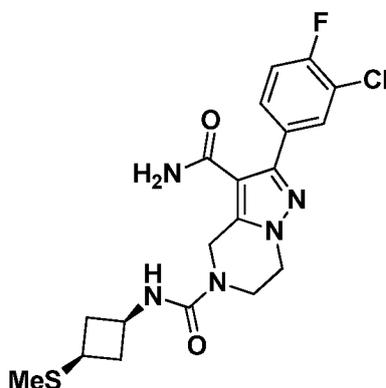
A una solución del Intermedio **269A** (400 mg, 1,486 mmol) en DMF (4 ml) se añadió NaSMe (208 mg, 2,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **269B** en forma de un líquido incoloro (0,35 g, 100 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 1H), 3,15 - 2,97 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Intermedio **269C**: Ácido (1s,3s)-3-(metiltio)ciclobutanocarboxílico



A una solución del Intermedio **269B** (200 mg, 0,846 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (102 mg, 2,538 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó a pH 2 con una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **269C** en forma de una goma incolora (0,12 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,10 (s a, 1H), 3,06 - 2,77 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (s, 3H).

Compuesto **269**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-((1s,3s)-3-(metiltio)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



A una solución del Intermedio **269C** (74,4 mg, 0,509 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,236 ml, 1,697 mmol), DPPA (0,146 ml, 0,679 mmol) y la solución transparente se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,339 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **269** en forma de un sólido de color blanquecino (0,015 g, 10 %). Tiempos de retención de HPLC 1,303 min. y 1,307 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): *m/z* = 438,2 [M+H]⁺;

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (dd, $J = 7,53, 2,01$ Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 10,04$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 - 4,16 (m, 2H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 3,03 (tt, $J = 9,66, 7,40$ Hz, 1H), 2,53 - 2,62 (m, 2H), 2,01 - 2,05 (s, 3H), 1,89 - 2,00 (m, 2H).

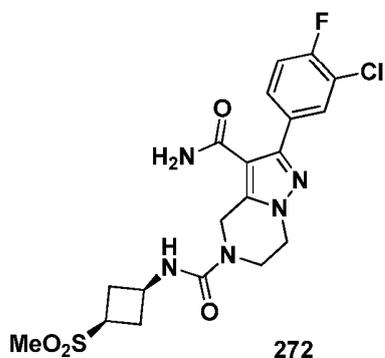
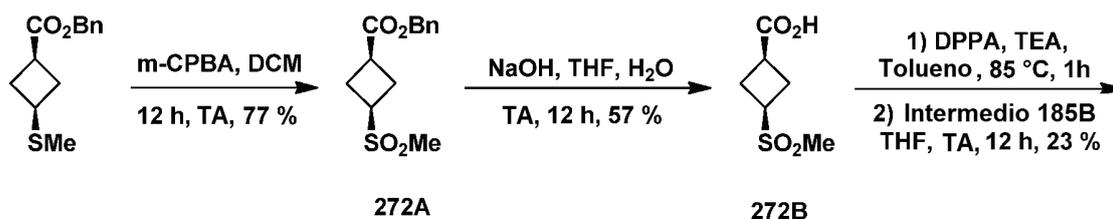
- 5 Los Compuestos mostrados en la Tabla 23 se han preparado de forma similar al Compuesto **269** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **269C** con análogos de **185B**.

Tabla 23

Ej. N.º	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
270		2-(3-Clorofenil)- N^6 -((1s,3s)-3-(metiltio)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	420,2	1,246 1,252	E L
271		2-(3,4-Diclorofenil)- N^6 -((1s,3s)-3-(metiltio)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	454,2	1,425 1,432	E L

10

Esquema 28



Intermedio **272A**: 3-(Metilsulfonil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-bencilo

15



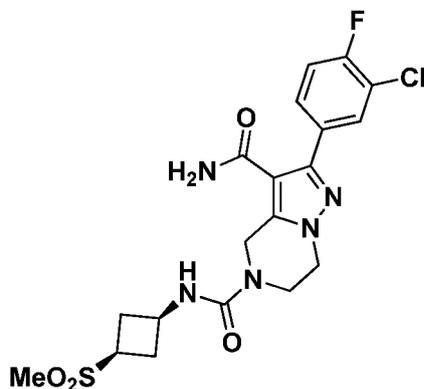
5 A una solución agitada de 3-(metiltio)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-bencilo (0,4 g, 1,693 mmol) en DCM (10 ml) se añadió mCPBA (2,337 g, 6,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de NaHSO₃, una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **272A** en forma de un semisólido incoloro (0,35 g, 77). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,41 - 7,30 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,65 - 2,51 (m, 2H).

10 Intermedio **272B**: Ácido (1s,3s)-3-(metilsulfonil)ciclobutanocarboxílico



15 A una solución agitada del Intermedio **272A** (400 mg, 1,491 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se añadió NaOH (179 mg, 4,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl que se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **272B** en forma de un sólido de color blanquecino (150 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,60 - 12,22 (s a, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,46 - 2,33 (m, 4H).

25 Compuesto **272**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-((1s,3s)-3-(metilsulfonil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



30 A una solución del Intermedio **272B** (24,19 mg, 0,136 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,095 ml, 0,679 mmol), DPPA (0,058 ml, 0,271 mmol) y la solución y se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **272** en forma de un sólido de color blanquecino (0,015 g, 23 % de rendimiento). Tiempo de retención de HPLC 0,999 min. y 0,999 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): *m/z* = 470,2 [M+H]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 8,5, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 3H), 3,83 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,32 - 2,20 (m, 2H).

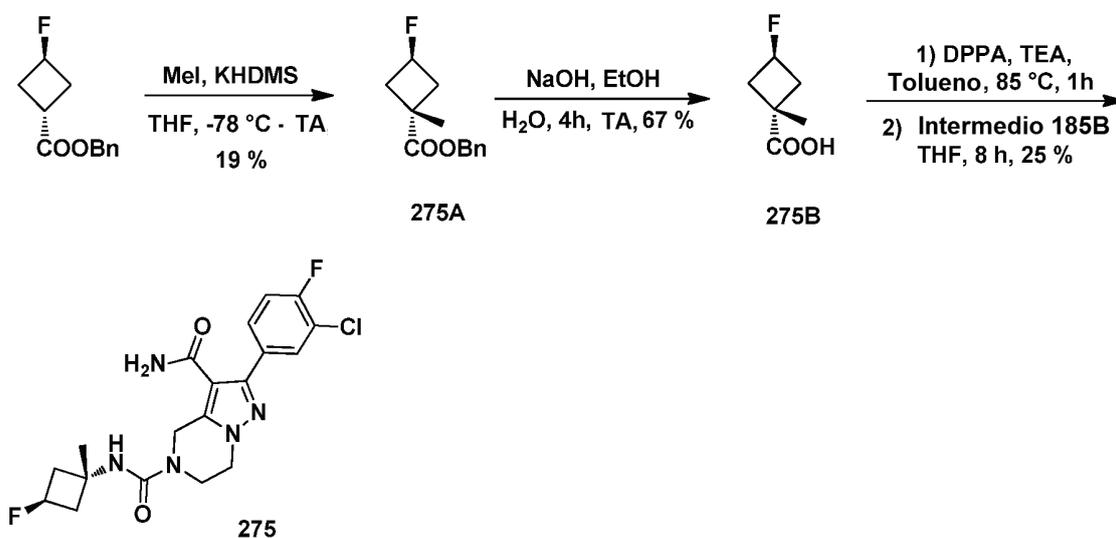
40 Los Compuestos mostrados en la Tabla 24 se han preparado de forma similar al Compuesto **272** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **272B** con análogos de **185B**.

Tabla 24

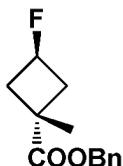
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
273		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((1s,3s)-3-(metilsulfonyl)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	452,2	0,941 0,938	E L
274		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -((1s, 3s)-3-(metilsulfonyl)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	486,2	1,128 1,129	E L

Esquema 29

5



Intermedio **275A**: 3-Fluoro-1-metilciclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-bencilo



10

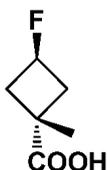
A una solución de 3-fluorociclobutanocarboxilato de bencilo (0,5 g, 2,4 mmol) y MeI (0,6 ml, 9,60 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de KHMDS (19,21 ml, 0,5 M en tolueno, 9,6 mmol) y se dejó agitar a -78 °C durante 6 h. La reacción se calentó entonces a TA y se agitó adicionalmente durante 16 h. La masa de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl ac. saturada y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto

15

se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 25 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **275A** en forma de un líquido incoloro (0,1 g, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,42 - 7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 3H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

5

Intermedio **275B**: Ácido (1*r*,3*r*)-3-fluoro-1-metilciclobutanocarboxílico

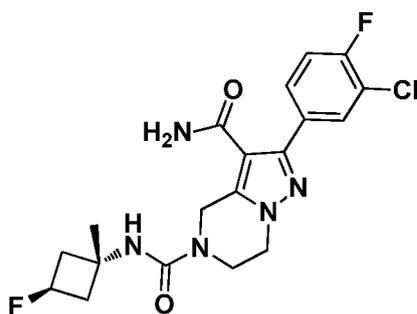


10 A una solución del Intermedio **275A** (0,100 g, 0,450 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se añadió una solución ac. 5 N de NaOH (0,45 ml, 2,250 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa orgánica se descartó; el pH de la capa ac. se ajustó a 5 usando una solución ac. 2 N de HCl y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio

15 **275B** en forma de un líquido de color amarillo pálido (40 mg, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,52 (s a, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 2,73 (dt, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H).

Compuesto **275**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N^F-((1*r*,3*r*)-3-fluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

20

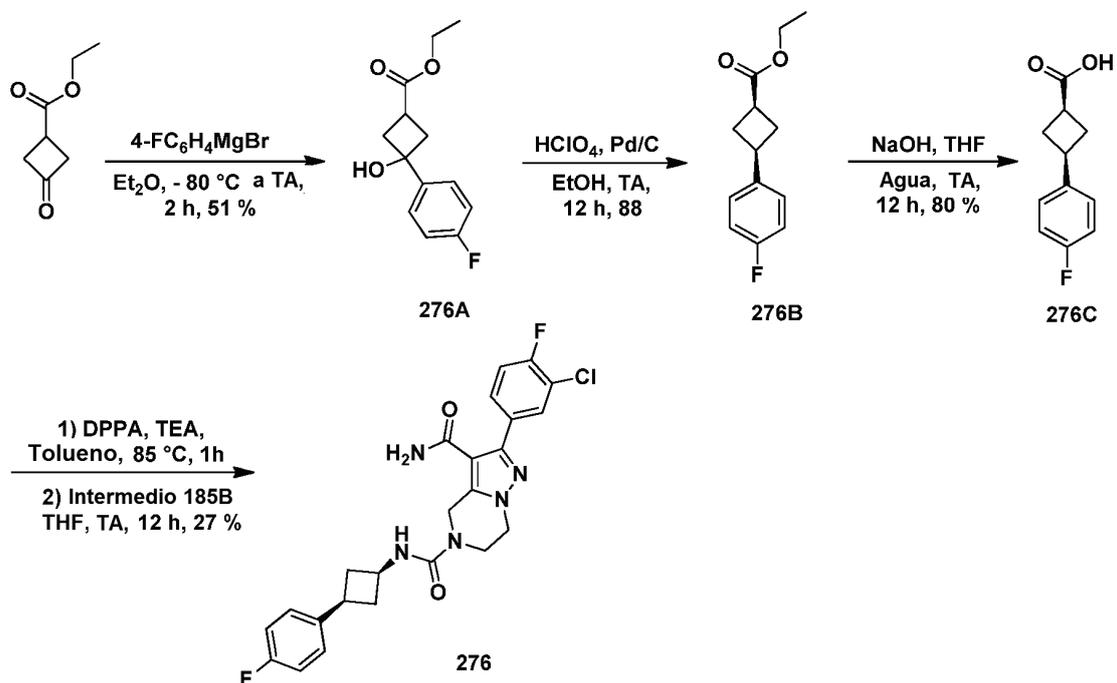


A una solución agitada del Intermedio **275B** (39,5 mg, 0,299 mmol) en tolueno (5 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (0,189 ml, 1,357 mmol), DPPA (0,125 ml, 0,543 mmol) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (80 mg, 0,271 mmol) en DMF y se agitó a TA durante 8 h. La masa de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 10 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Compuesto **275** en forma de un sólido de color

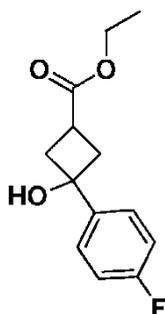
25 blanquecino (29,66 mg, 25 % de rendimiento). Tiempo de retención de HPLC 7,96 y 8,35 min (Métodos B y C respectivamente). EM(ES): *m/z* = 425 [M+H]⁺; RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (dd, *J* = 7,37, 2,08 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 9,07 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,94 - 5,26 (m, 1H).

30

Esquema 30



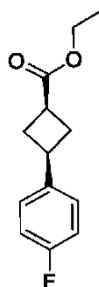
5 Intermedio **276A**: 3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo



10 A una solución agitada de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (2 g, 14,07 mmol) en Et_2O seco (30 ml), enfriada a $-80\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió bromuro de 4-fluorofenil magnesio (16,88 ml, 16,88 mmol, 1 M en THF) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a TA y agitar durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el

15 producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **276A** en forma de un líquido incoloro (1,7 g, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 (dd, $J = 5,5, 9,0$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,09 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (t, 3H).

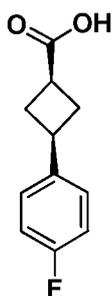
20 Intermedio **276B**: 3-(4-Fluorofenil)ciclobutanocarboxilato de ((1s,3s)-etilo



5 A una solución del Intermedio **276A** (1,7 g, 7,14 mmol) en etanol (50 ml) se añadió ácido perclórico (0,429 ml, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de N₂ antes de la adición de Pd/C (600 mg). El recipiente de reacción se coloca en una atmósfera de H₂ (presión de globo) y la mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y Et₂O. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **276B** en forma de un líquido incoloro (1,4 g, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

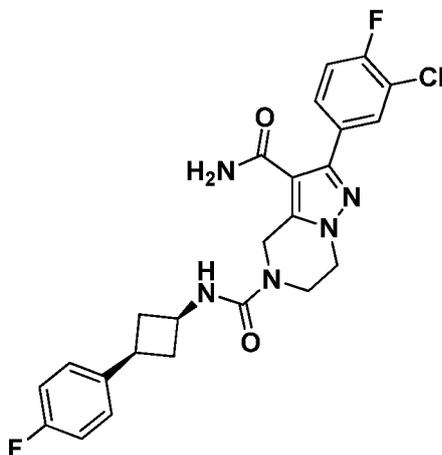
10 7,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,20 - 3,03 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio **276C**: Ácido (1*s*,3*s*)-3-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxílico



15 A una solución del Intermedio **276B** (100 mg, 0,450 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (54,0 mg, 1,350 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó a pH = 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl y la solución ac. se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **276C** en forma de un sólido gomoso incoloro (70 mg, 80 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,99 (s a, 1H), 7,26 (dd, *J* = 5,5, 8,5 Hz, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H).

25 Compuesto **276**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-((1*s*,3*s*)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

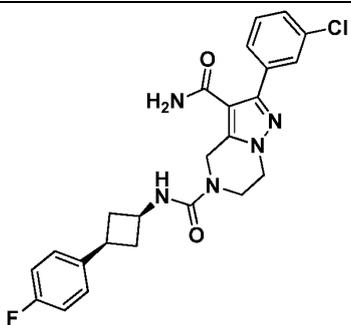
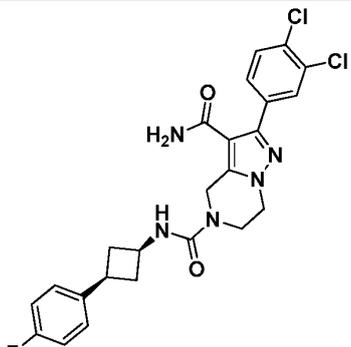


A una solución del Intermedio **276C** (26,4 mg, 0,136 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,095 ml, 0,679 mmol),

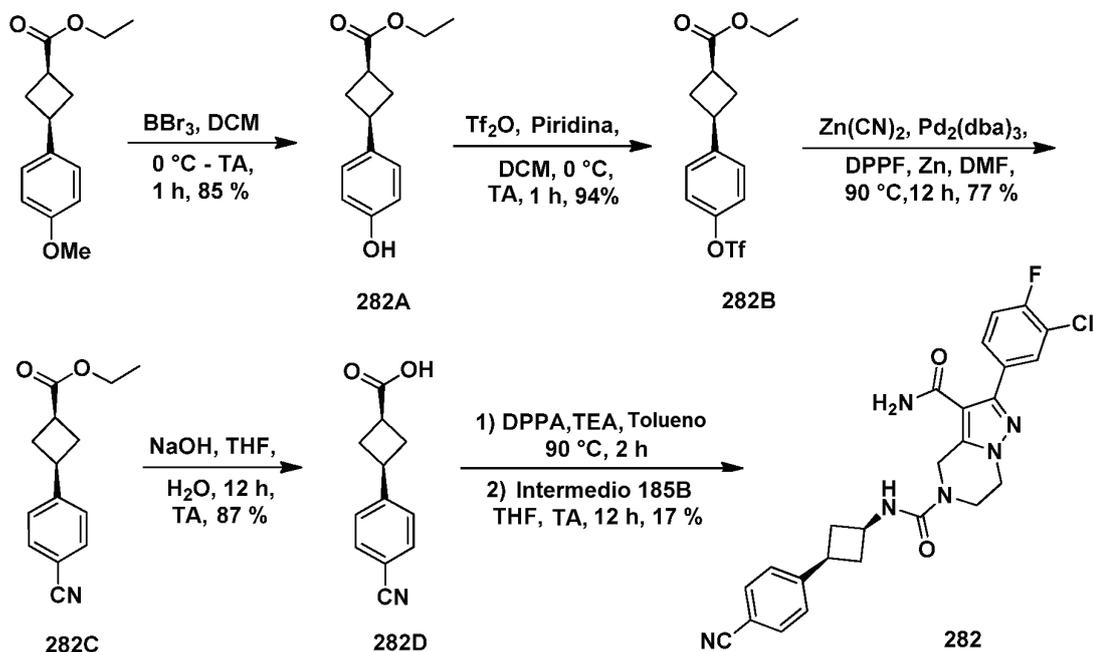
DPPA (0,058 ml, 0,271 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (0,500 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua, 10 % de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **276** en forma de un sólido de color blanquecino (0,018 g, 27 %). Tiempos de retención de HPLC 1,649 min. y 1,651 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): $m/z = 486,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,19 - 4,09 (m, 3H), 3,84 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 25 se han preparado de forma similar al Compuesto **276** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **276C** con análogos de **185B**.

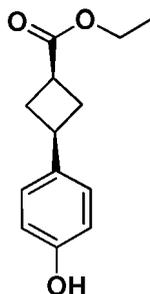
Tabla 25

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
277		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((1 s,3s)-3-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	468,3	1,606 1,608	E L
278		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -((1s, 3s)-3-(4-fluorofenil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	502,2	1,758 1,761	E L

Esquema 32

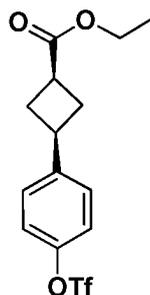


5 Intermedio **282A**: 3-(4-Hidroxifenil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo



10 A una solución de 3-(4-metoxifenil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo (1,6 g, 6,83 mmol) en DCM (40 ml) se añadió BBr₃ (20,49 ml, 20,49 mmol) gota a gota a 0 °C y la masa de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (20 ml) y una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **282A** en forma de una goma incolora (0,9 g, 60 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

15 Intermedio **282B**: 3-(4-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil) ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo

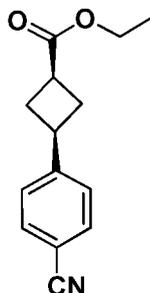


20 A una solución del Intermedio **282A** (0,2 g, 0,908 mmol) en DCM (5 ml) se añadió piridina (0,147 ml, 1,816 mmol) y seguido de la introducción gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,229 ml, 1,362 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 1 h, después de lo cual se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó

secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (15 ml), una solución ac. 1,5 N de HCl (10 ml) y salmuera, entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **282B** en forma de un líquido de color pardo (0,3 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H), 4,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5

Intermedio **282C**: 3-(4-Cianofenil)ciclobutanocarboxilato de (1s,3s)-etilo

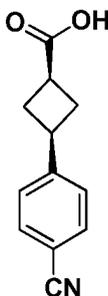


10 A una solución del Intermedio **282B** (0,3 g, 0,851 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cinc (0,017 g, 0,255 mmol) y cianuro de cinc (0,250 g, 2,129 mmol) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 15 min. antes de la adición de DPPF (0,047 g, 0,085 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,039 g, 0,043 mmol). La solución resultante se desgasificó de nuevo con N₂ durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **282C** en forma de un líquido incoloro (0,15 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 - 7,68 (d, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,08 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,46 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,24 (m, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,23 - 1,16 (m, 3H).

15

20

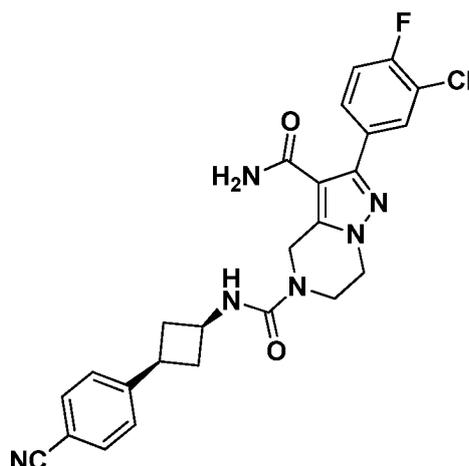
Intermedio **282D**: Ácido (1s,3s)-3-(4-cianofenil)ciclobutanocarboxílico



25 A una solución del Intermedio **282C** (0,17 g, 0,741 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (0,036 g, 1,483 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó a un pH de 2 con una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **282D** en forma de un líquido incoloro (0,13 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,34 - 12,02 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,41 (m, 1H), 3,18 - 2,98 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 2H).

30

Compuesto **282**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-((1s,3s)-3-(4-cianofenil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5 A una solución del Intermedio **282D** (41,0 mg, 0,204 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,095 ml, 0,679 mmol), DPPA (0,058 ml, 0,271 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó sucesivamente con solución acuosa al 10 % de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **282** en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 40 %).

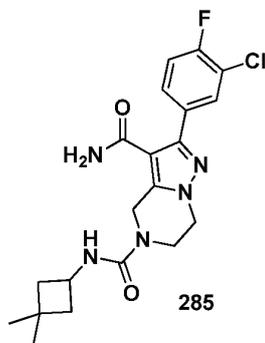
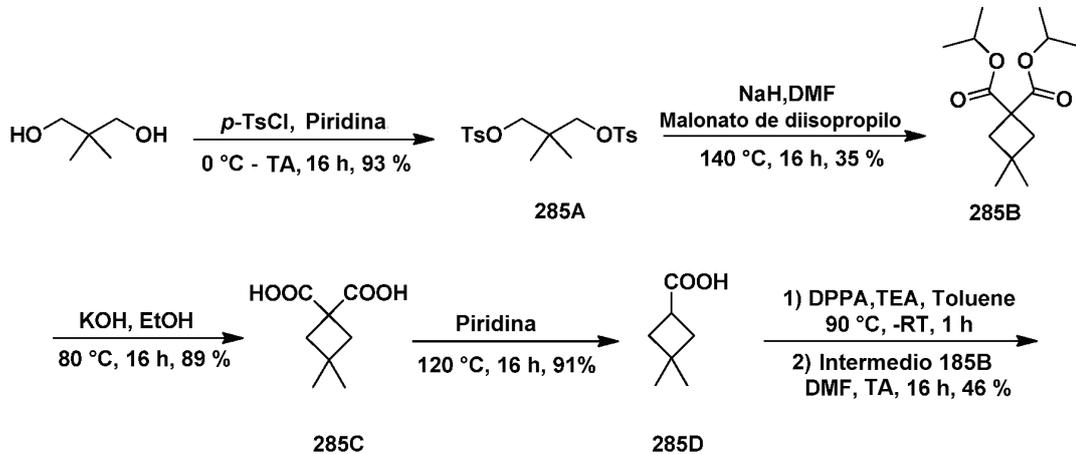
10 Tiempos de retención de HPLC 1,569 y 1,603 min (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): $m/z = 493,2 [M+1]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,68 (ddd, J = 2,3, 4,8, 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 3H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 2H).

15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 27 se han preparado de forma similar al Compuesto **282** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **282D** con análogos de **185B**.

Tabla 27

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
283		N ⁵ -((1s,3s)-3-(4-Cianofenil)ciclobutil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	509,2	1,671 1,704	E L
284		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -((1s,3s)-3-(4-cianofenil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	475,3	1,546 1,553	E L

Esquema 33



5

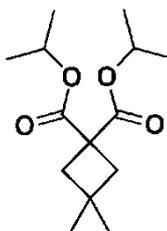
Intermedio **285A**: bis(4-Metilbencenosulfonato) de 2,2-dimetilpropano-1,3-diilo



10

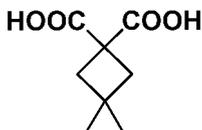
A una solución agitada de cloruro de p-toluenosulfonilo (16,47 g, 86 mmol) en piridina (20 ml) se añadió una solución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (3,0 g, 28,8 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución ac. 1,5 N de HCl, seguido de agua, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el Intermedio **285A** en forma de un sólido de color amarillo pálido (11 g, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 - 7,77 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,03 Hz, 4H), 3,72 (s, 4H), 2,42 (s, 6H), 0,77 (s, 6H).

Intermedio **285B**: 3,3-Dimetilciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo



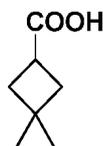
A una suspensión agitada de NaH (2,036 g, 50,9 mmol, suspensión en aceite al 60 % en peso) en DMF (50 ml) se añadió malonato de diisopropilo (3,19 g, 16,97 mmol) gota a gota a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del Intermedio **285A** (7,0 g, 16,97 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con hielo picado y se extrajo con éter dietílico (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **285B** (1,5 g, 35 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,00 - 5,14 (m, 2H), 2,34 - 2,38 (m, 4H), 1,21 - 1,34 (m, 12H), 1,11 - 1,15 (m, 6H).

Intermedio **285C**: Ácido 3,3-dimetilciclobutano-1,1-dicarboxílico



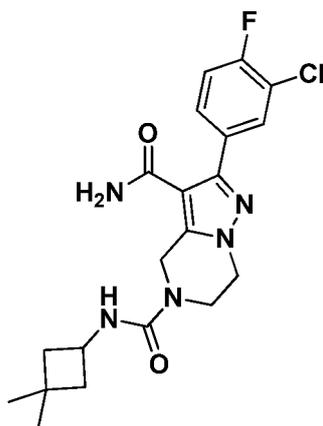
A una solución agitada del Intermedio **285B** (1,5 g, 5,85 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una solución de KOH (1,313 g, 23,41 mmol) en agua (10 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con hielo picado y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **285C** en forma de un líquido viscoso (0,9 g, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (s a, 2H), 2,17 - 2,29 (m, 4H), 1,01 - 1,12 (m, 6H).

Intermedio **285D**: Ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico



Una solución del Intermedio **285C** (250 mg, 1,452 mmol) en piridina (5 ml) se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a TA, se inactivó con una solución ac. 1,5 N de HCl a 0 °C y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **285D** en forma de un líquido viscoso (170 mg, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 - 3,02 (m, 1H), 1,84 - 1,95 (m, 4H), 1,07 - 1,14 (m, 3H), 0,99 - 1,07 (m, 3H).

Compuesto **285**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(3,3-dimetilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



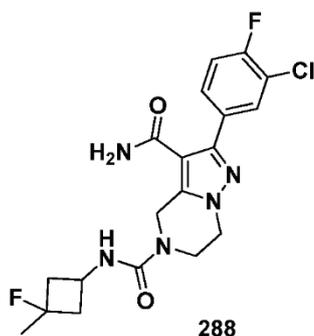
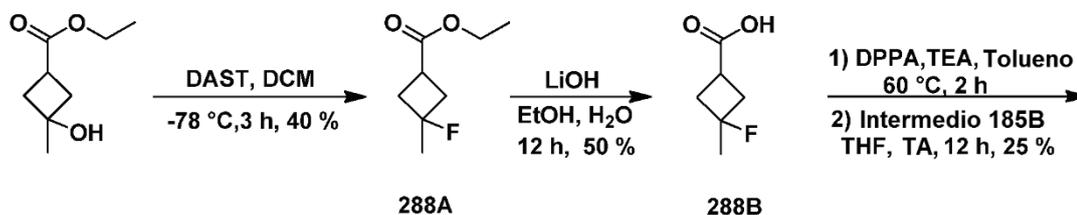
5 A una solución agitada del Intermedio **285D** (13 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,509 mmol), DPPA (0,028 ml, 0,122 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **285** (20 mg, 46 %). Tiempos de retención de HPLC 9,40 min. y 8,50 min. (Métodos A y B respectivamente). EM(ES): *m/z* = 420 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 - 7,90 (m, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,14 - 7,40 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 3H), 3,82 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 7,53 Hz, 6H).

15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 28 se han preparado de forma similar al Compuesto **285** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **285D** con análogos de **185B**.

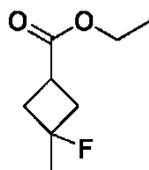
Tabla 28

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
286		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,3-dimetilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	402	9,14 8,24	A B
287		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3,3-dimetilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	436	9,8 8,8	A B

Esquema 34

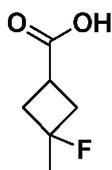


5 Intermedio **288A**: 3-Fluoro-3-metilciclobutanocarboxilato de etilo



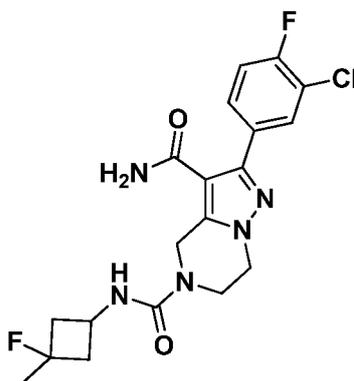
- 10 A una solución de 3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de etilo (500 mg, 3,16 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DAST (0,626 ml, 4,74 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA y agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con H_2O y una solución ac. saturada de NaHCO_3 , después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna RE-DISEP® de 12 g, eluyendo con 25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **288A** en forma de un líquido de color amarillo pálido
- 15 (0,2 g, 40 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,08 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 3H), 1,44 (d, $J = 18$ Hz, 3H), 1,22 - 1,11 (m, 3H).

Intermedio **288B**: Ácido 3-fluoro-3-metilciclobutanocarboxílico



- 20 A una solución del Intermedio **288A** (0,2 g, 1,249 mmol) en etanol (2 ml) y H_2O (1 ml) se añadió LiOH (0,060 g, 2,497 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El etanol se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar **288B** en forma de un líquido de color amarillo (80 mg, 50 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,29 (s a, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 18$ Hz, 3H).

- 30 Compuesto **288**: 2-(3,4-Diclorofenil)- N^5 -(3-fluoro-3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

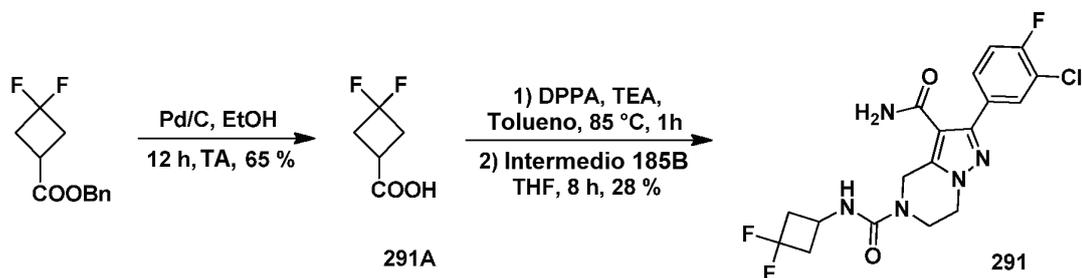


- A una solución del Intermedio **288B** (76 mg, 0,578 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,121 ml, 0,868 mmol), DPPA (0,166 ml, 0,723 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (90 mg, 0,289 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **288** en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 25 % de rendimiento). EM(ES): $m/z = 423$ [M+H]⁺; Tiempo de retención de HPLC 1,25 min y 1,29 min (Métodos E y L respectivamente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (dd, $J = 7,28, 2,13$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,64, 4,82, 2,16$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,07 (d, $J = 6,53$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,33$ Hz, 2H), 2,43 - 2,48 (m, 1H), 2,07 - 2,22 (m, 2H), 1,37 - 1,48 (m, 3H).
- 15 Los Compuestos mostrados en la Tabla 29 se han preparado de forma similar al Compuesto **288** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **288B** con análogos de **185B**

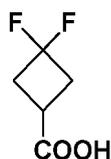
Tabla 29

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
289		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	406,2	7,609 7,955	B M
290		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-3-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	440,2	8,447 8,893	B M

Esquema 35

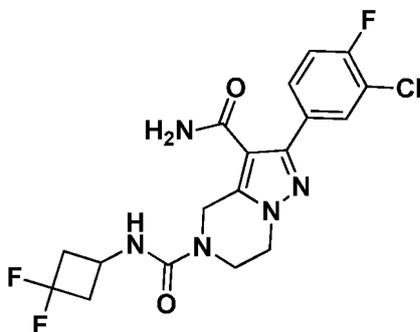


5 Intermedio **291A**: Ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico



10 A una solución de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (1,4 g, 6,2 mmol) en etanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono activado (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **291A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (550 mg, 65 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,97 - 12,76 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,64 (m, 4H).

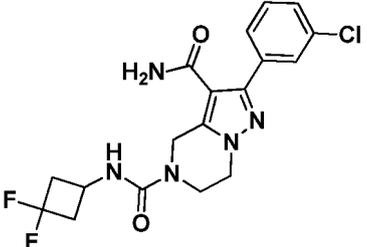
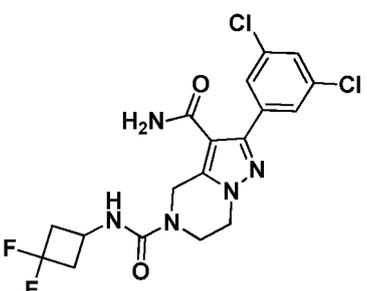
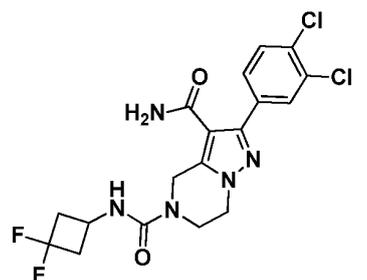
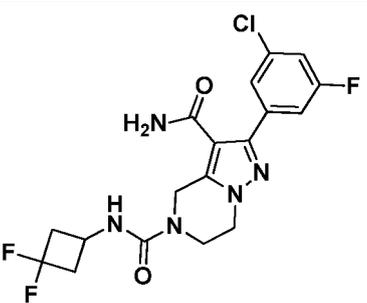
15 Compuesto **291**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



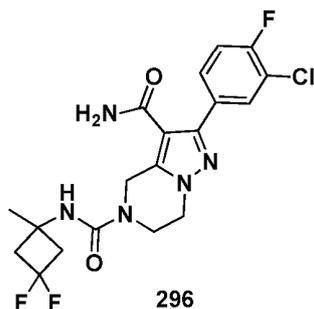
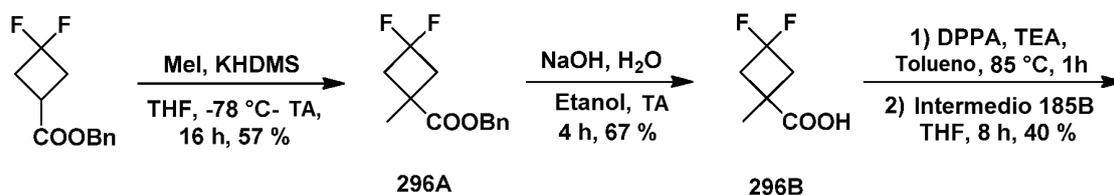
20 A una solución agitada del Intermedio **291A** (236 mg, 1,731 mmol) en tolueno (12 ml) se añadió TEA (0,709 ml, 5,09 mmol), DPPA (0,467 ml, 2,036 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (300 mg, 1,018 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **291** en forma de un sólido de color blanquecino (121 mg, 27,5 %). Tiempos de retención de HPLC 7,98 min. y 5,58 min. (Métodos B y A respectivamente). EM(ES): *m/z* = 428 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 4,71 - 4,76 (m, 2H), 4,11 - 4,17 (m, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 2,54 - 2,70 (m, 2H).

30 Los Compuestos mostrados en la Tabla 30 se han preparado de forma similar al Compuesto **291** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **291A** con análogos de **185B**.

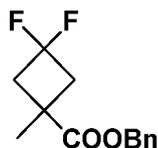
Tabla 30

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
292		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	410	1,18 1,16	L E
293		2-(3,5-Diclorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	444	1,39 1,39	L E
294		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	444	1,35 1,35	L E
295		2-(3-Cloro-5-fluorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	428	1,26 1,27	L E

Esquema 36

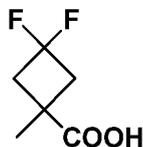


- 5 Intermedio **296A**: 3,3-Difluoro-1-metilciclobutanocarboxilato de bencilo



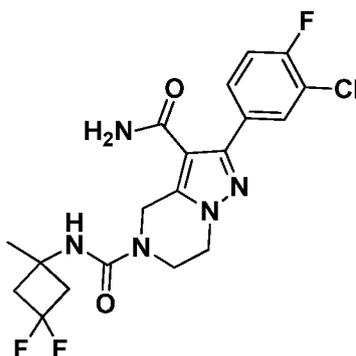
- 10 A una solución de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (2 g, 8,84 mmol) y MeI (2,202 ml, 35,4 mmol), en THF (15 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N_2 se añadió una solución de KHMDS (35,4 ml, 17,68 mmol, 0,5 M en tolueno). Después, la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 h después de lo cual se dejó calentar a TA y agitar durante una noche. La masa de reacción se inactivó entonces con una solución ac. saturada de NH_4Cl y se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **296A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,2 g, 56,5 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,50 - 7,23 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,22 - 2,97 (m, 2H), 2,60 - 2,28 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).

- 20 Intermedio **296B**: Ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarboxílico



- 25 A una solución del Intermedio **296A** (1,2 g, 4,99 mmol) en etanol (5 ml) se añadió una solución ac. 5 N de NaOH (4,99 ml, 24,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 7,0 usando una solución ac. 2 N de HCl y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **296B** en forma de un líquido de color amarillo pálido (500 mg, 67 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,73 - 12,70 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).

Compuesto **296**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5 A una solución del Intermedio **296B** (30,6 mg, 0,204 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,509 mmol), DPPA (0,047 ml, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **296** en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 34,8 %). Tiempo de retención de HPLC 1,33 min. y 1,35 min. (Métodos J y K respectivamente). EM(ES): $m/z = 442$ [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,09 - 7,33 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,12 - 4,18 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 2,80 - 2,94 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

10

Los Compuestos mostrados en la Tabla 31 se han preparado de forma similar al Compuesto **296** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **296B** con análogos de **185B**.

15

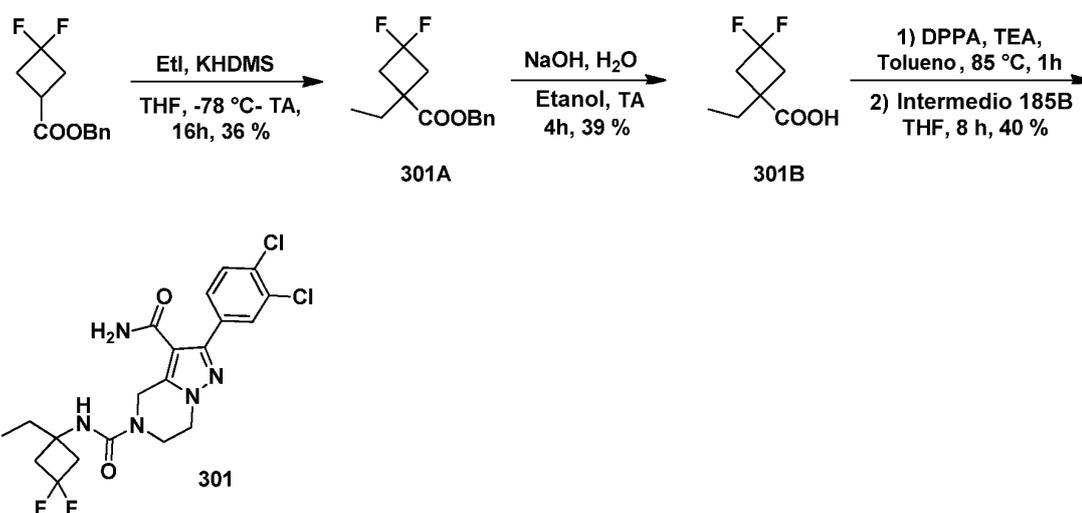
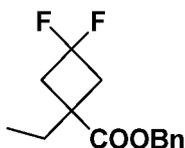
Tabla 31

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
297		2-(3,4-Diclorofenil)-N ^F -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	458	1,48 1,47	L E
298		2-(3,5-Diclorofenil)-N ^F -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	458	1,52 1,50	L E

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
299		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a] pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	424	7,95 8,51	B C
300		2-(3-Cloro-5-fluorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	442	1,35 1,44	E L

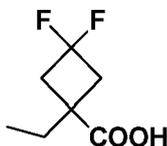
Esquema 37

Intermedio **301A**: 1-Etil-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo

- 10 A una solución de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (500 mg, 2,210 mmol) y Etl (0,714 ml, 8,84 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se añadió una solución de KHMDS (8,84 ml, 4,42 mmol, 0,5 M en tolueno). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 6 h. La reacción se dejó calentar entonces a TA y se agitó durante una noche. La masa de reacción se inactivó entonces con una solución ac. saturada de NH₄Cl y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el
- 15

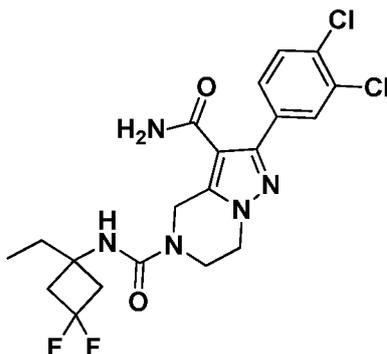
producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **301A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (200 mg, 35,6 %). RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,32 - 7,44 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 2,90 - 3,11 (m, 2H), 2,38 - 2,57 (m, 2H), 1,28 (dt, *J* = 8,97, 7,03 Hz, 2H), 0,79 - 0,93 (m, 3H).

5 Intermedio **301B**: Ácido 1-etil-3,3-difluorociclobutanocarboxílico



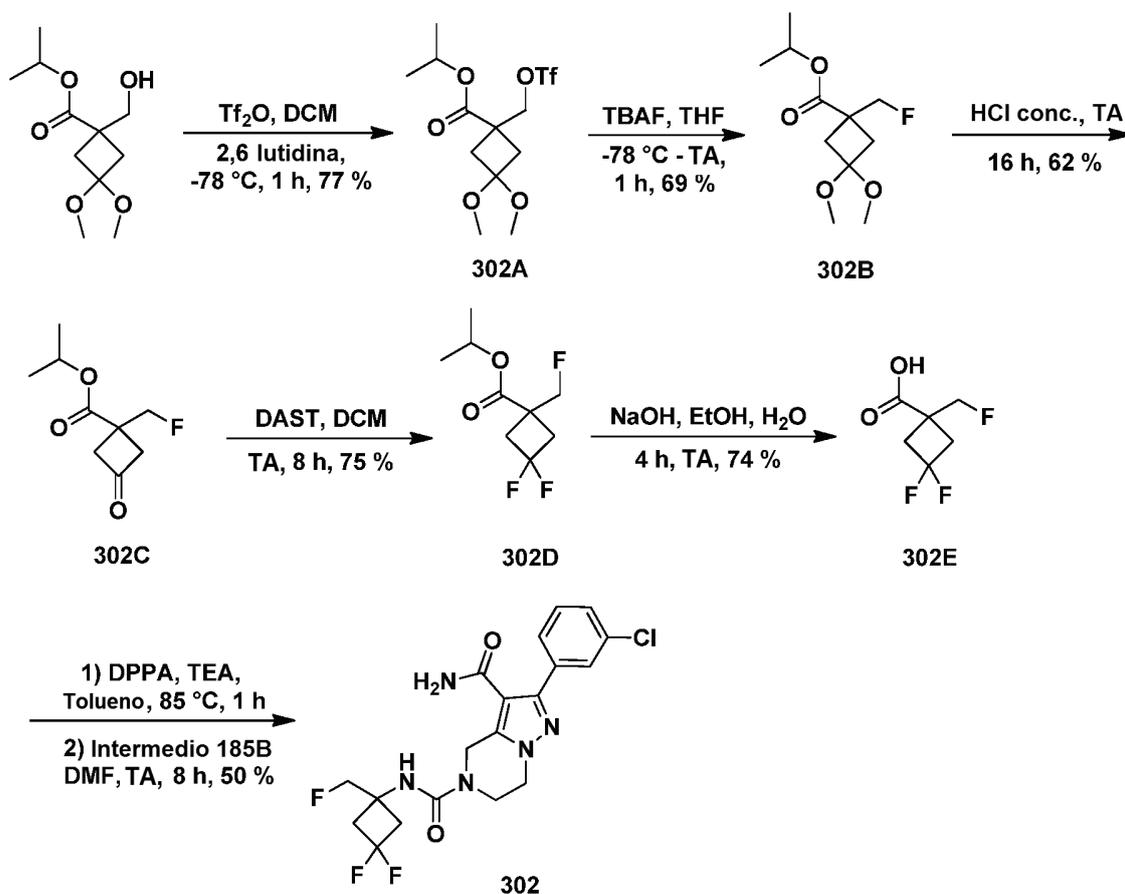
10 A una solución del Intermedio **301A** (0,2 g, 0,787 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se añadió una solución ac. 5 N de NaOH (0,787 ml, 3,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 7,0 usando una solución ac. 2 N de HCl y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **301B**
15 en forma de un líquido de color amarillo pálido (50 mg, 38,7 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,63 - 12,75 (m, 1H), 2,80 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 1,77 (c, *J* = 7,55 Hz, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,37 Hz, 3H).

Compuesto **301**: 2-(3,4-Diclorofenil)-N⁶-(1-etil-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

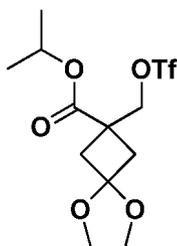


20 A una solución agitada del Intermedio **301B** (26,9 mg, 0,164 mmol) en tolueno (4 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (0,067 ml, 0,482 mmol), DPPA (0,044 ml, 0,193 mmol) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,096 mmol) en THF y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **301** en forma de un sólido de color blanquecino (18,1 mg, 40 %). Tiempos de retención de HPLC 1,60 min. y 1,59 min. (Métodos L y E respectivamente). EM(ES): *m/z* = 472 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,22 - 7,43 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,70 - 2,83 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 1,79 (c, *J* = 7,36 Hz, 2H), 0,77 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H).
30

Esquema 38

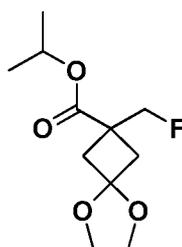


5 Intermedio **302A**: 3,3-Dimetoxi-1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil) ciclobutanocarboxilato de isopropilo



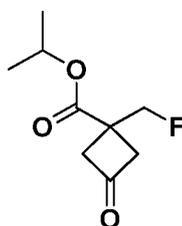
10 A una solución de 1-(hidroximetil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de isopropilo (1,5 g, 6,46 mmol) y 2,6-lutidina (1,122 ml, 9,69 mmol) en DCM (30 ml) enfriada a -78°C , se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,309 ml, 7,75 mmol) gota a gota y la solución resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución ac. saturada de NaHCO_3 , una solución ac. 1 N de HCl y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **302A** en forma de un líquido de color pardo pálido (1,8 g, 77%). El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,99 - 5,13 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,16 (d, $J = 1,51$ Hz, 6H), 2,62 (d, $J = 13,55$ Hz, 2H), 2,22 (d, $J = 14,05$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,53$ Hz, 6H).

Intermedio **302B**: 1-(Fluorometil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de isopropilo



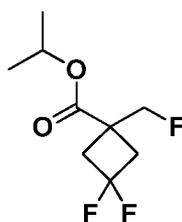
5 A una solución del Intermedio **302A** (1,8 g, 4,94 mmol) en THF (30 ml) se añadió TBAF (5,93 ml, 5,93 mmol, 1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se dejó inactivar entonces con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **302B** en forma de un líquido amarillo pálido (0,8 g, 69 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 5,06 (s, 1H), 4,51 - 4,72 (m, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,56 (dd, $J = 13,55, 2,01$ Hz, 2H), 2,21 (d, $J = 14,06$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 6,02$ Hz, 6H).

10 Intermedio **302C**: 1-(Fluorometil)-3-oxociclobutanocarboxilato de isopropilo



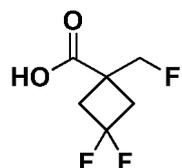
15 A una solución agitada del Intermedio **302B** (0,6 g, 2,56 mmol) se añadió una solución ac. conc. de HCl (1,576 ml, 20,49 mmol) y la masa de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y una solución ac. al 10 % de NaHCO_3 , y después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **302C** en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,3 g, 62 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 5,12 (s, 1H), 4,67 - 4,87 (m, 2H), 3,44 - 3,64 (m, 2H), 3,12 - 3,31 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,53$ Hz, 6H).

20 Intermedio **302D**: 3,3-Difluoro-1-(fluorometil)ciclobutanocarboxilato de isopropilo



25 A una solución del Intermedio **302C** (0,3 g, 1,594 mmol) en DCM (6 ml) se añadió DAST (0,211 ml, 1,594 mmol) gota a gota bajo una corriente de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La masa de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó secuencialmente con una solución ac. al 10 % de NaHCO_3 , agua y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **302D** en forma de un líquido amarillo pálido (0,25 g, 75 %). El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 5,08 (s, 1H), 4,46 - 4,84 (m, 2H), 3,03 (t, $J = 13,55$ Hz, 2H), 2,58 - 2,79 (m, 2H), 1,15 - 1,32 (m, 6H).

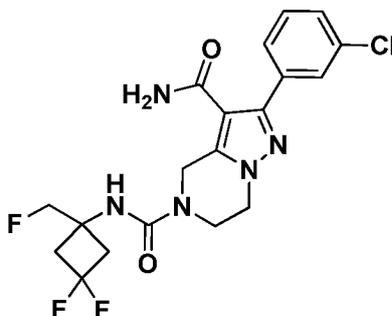
30 Intermedio **302E**: Ácido 3,3-difluoro-1-(fluorometil)ciclobutanocarboxílico



35 A una solución del Intermedio **302D** (0,25 g, 1,189 mmol) en etanol (5 ml) se añadió NaOH (1,189 ml, 5,95 mmol, 5 M

en agua) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en agua y se extrajo con éter dietílico. El pH de la solución ac. se ajustó a 7 usando una solución ac. 2 N de HCl y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **302E** en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,12 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,02 - 13,40 (s a, 1H), 4,53 - 4,76 (m, 2H), 2,95 (c, J = 13,22 Hz, 2H), 2,59 - 2,78 (m, 2H).

Compuesto **302**: 2-(3-Clorofenil)-N⁵-(3,3-difluoro-1-(fluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida



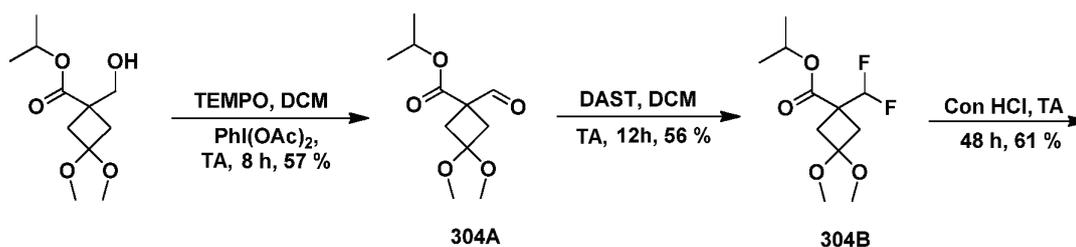
A una solución agitada del Intermedio **302E** (26,7 mg, 0,159 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió TEA (0,101 ml, 0,723 mmol), DPPA (0,066 ml, 0,289 mmol) y la solución se calentó a 85 °C durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **156E** (40 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. Entonces se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **302** en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg, 50 %). Tiempos de retención de HPLC 1,41 min. y 1,41 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): m/z = 441 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 6,65, 1,95 Hz, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,19 (s a, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,44 - 4,61 (m, 2H), 4,15 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 12,30 Hz, 4H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 32 se han preparado de forma similar al Compuesto **302** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **302E** con **199B**.

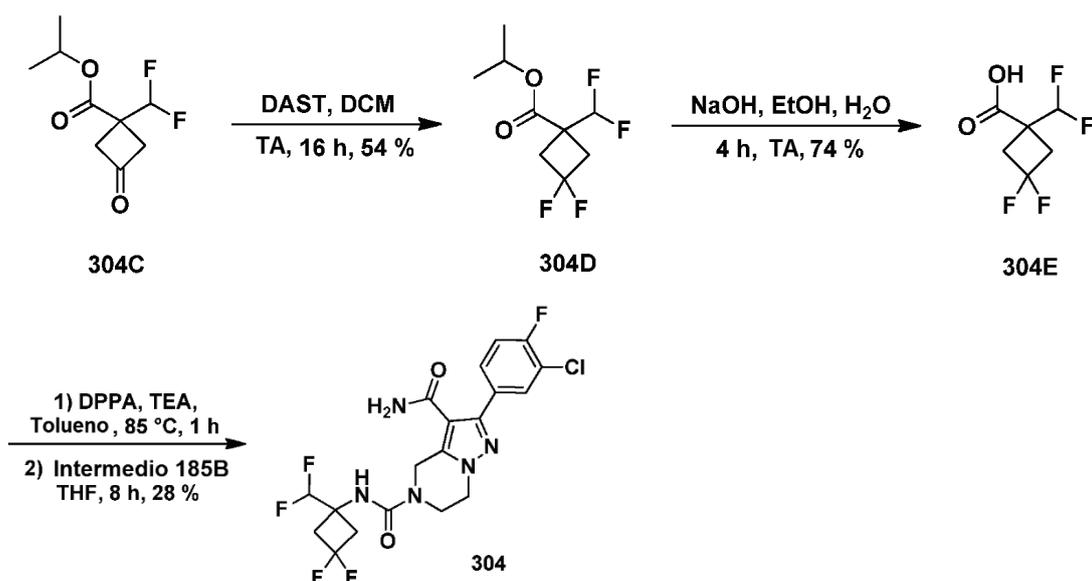
Tabla 32

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
303		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluoro-1-(fluorometil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	476	1,58 1,59	E L

Esquema 39

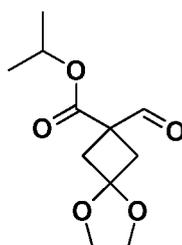


30



Intermedio **304A**: 1-Formil-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de isopropilo

5

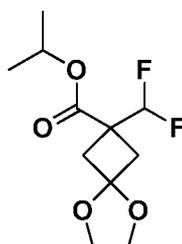


A una solución de 1-(hidroximetil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de isopropilo (2,3 g, 9,90 mmol) en DCM (45 ml) se añadió diacetato de yodosobenceno (4,78 g, 14,85 mmol) y TEMPO (0,155 g, 0,990 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 8 h. La masa de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 5 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **304A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,3 g, 57 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,62 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,04 (d, J = 7,18 Hz, 6H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,42 Hz, 6H).

10

15

Intermedio **304B**: 1-(Difluorometil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de isopropilo

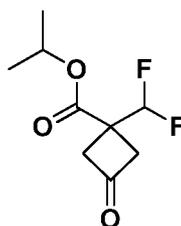


20

A una solución del Intermedio **304A** (1,3 g, 5,65 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DAST (1,492 ml, 11,29 mmol) gota a gota bajo una corriente de nitrógeno y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, se lavó con agua, salmuera, Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **304B** (0,8 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,86 - 6,19 (m, 1H), 5,05 - 5,15 (m, 1H), 3,15 (d, J = 3,51 Hz, 6H), 2,55 - 2,64 (m, 2H), 2,45 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,22 - 1,29 (m, 6H).

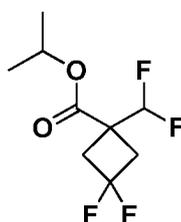
25

Intermedio **304C**: 1-(Difluorometil)-3-oxociclobutanocarboxilato de isopropilo



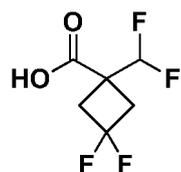
5 A una solución agitada del Intermedio **304B** (300 mg, 1,189 mmol) se añadió una solución ac. conc. de HCl (0,457 ml, 5,94 mmol) y la masa de reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua, una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **304C** en forma de un líquido de color amarillo pálido (150 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,40 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,33 - 3,51 (m, 4H), 1,23 - 1,33 (m, 6H).

10 Intermedio **304D**: 1-(Difluorometil)-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de isopropilo



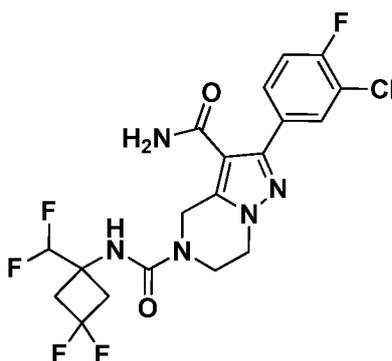
15 A una solución del Intermedio **304C** (150 mg, 0,727 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DAST (0,192 ml, 1,455 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se diluyó entonces con DCM (15 ml) y se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 10 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **304D** en forma de un líquido de color amarillo pálido (90 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,16 (s, 1H), 5,03 - 5,18 (m, 1H), 2,89 - 3,06 (m, 4H), 1,22 - 1,35 (m, 6H).

25 Intermedio **304E**: Ácido 1-(difluorometil)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico



30 A una solución del Intermedio **304D** (500 mg, 2,191 mmol) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se añadió NaOH (2,191 ml, 10,96 mmol, 5 M en agua) y la solución resultante se agitó a TA durante 4 h. El EtOH se retiró a presión reducida y la solución acuosa se acidificó con una solución ac. 1,5 N de HCl que se extrajo entonces con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **304E** en forma de un líquido de color amarillo pálido (300 mg, 74 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,87 (s a, 1H), 6,21 - 6,63 (m, 1H), 2,77 - 3,11 (m, 4H).

35 Compuesto **304**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(1-(difluorometil)-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



5 A una solución del Intermedio **304E** (26,3 mg, 0,141 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió TEA (0,090 ml, 0,643 mmol) y DPPA (0,059 ml, 0,257 mmol) y la solución resultante se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,129 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a TA durante 8 h. Se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **304** en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 28 %). Tiempos de retención de HPLC 1,57 min. y 1,59 min. (Métodos E y L respectivamente). ES(MS): $m/z = 478 [M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,45 - 7,21 (m, 2H), 6,47 - 6,11 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 2H).

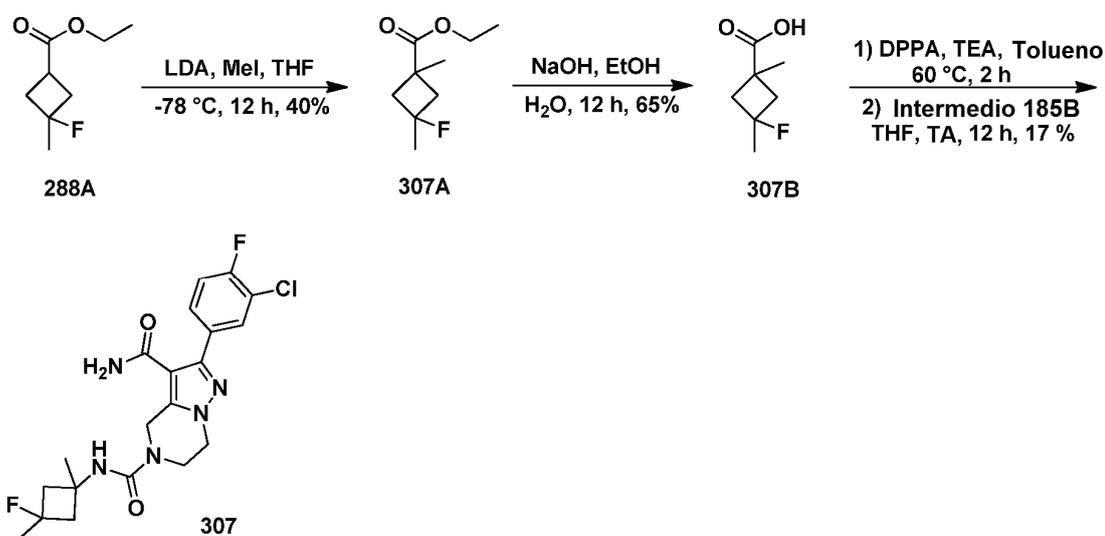
10 Los Compuestos mostrados en la Tabla 33 se han preparado de forma similar al Compuesto **304** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **282E** con análogos de **185B**.

15

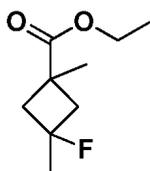
Tabla 33

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
305		2-(3,4-Diclorofenil)-N ² -(1-(difluorometil)-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	494	1,66 1,71	E L
306		2-(3-Clorofenil)-N ² -(1-(difluorometil)-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	460	1,52 1,55	E L

Esquema 40



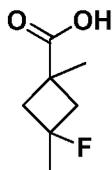
5 Intermedio **307A**: 3-Fluoro-1,3-dimetilciclobutanocarboxilato de etilo



10 A una solución del Intermedio **288A** (0,13 g, 0,812 mmol) en THF (2 ml) se añadió LDA (1,623 ml, 1,623 mmol, 1 M en THF) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min. Se añadió entonces MeI (0,203 ml, 3,25 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se dejó calentar lentamente a TA y agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **307A** en forma de un líquido de color amarillo (85 mg, 60 %). El producto en bruto se hizo

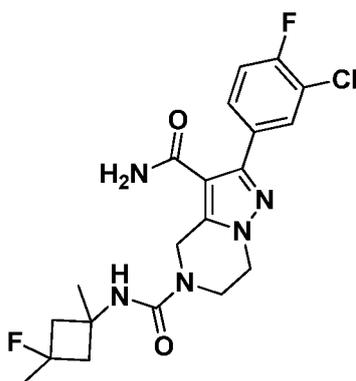
15 reaccionar en condiciones de saponificación sin purificación adicional RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,08 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 3H), 1,44 (d, $J = 18$ Hz, 3H), 1,36 (s, 3H) 1,22 - 1,11 (m, 3H).

Intermedio **307B**: Ácido 3-fluoro-1,3-dimetilciclobutanocarboxílico.



20 A una solución del Intermedio **307A** (85 mg, 0,360 mmol) en etanol (2 ml) se añadió NaOH (0,144 ml, 0,719 mmol, solución ac. 5 M) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (1 x 25 ml). La capa acuosa se acidificó entonces con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **307B** en forma de un líquido de color amarillo pálido (30 mg, 43 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,29 (s a, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 3H), 1,44 (d, $J = 18$ Hz, 3H), 1,36 (s, 3H).

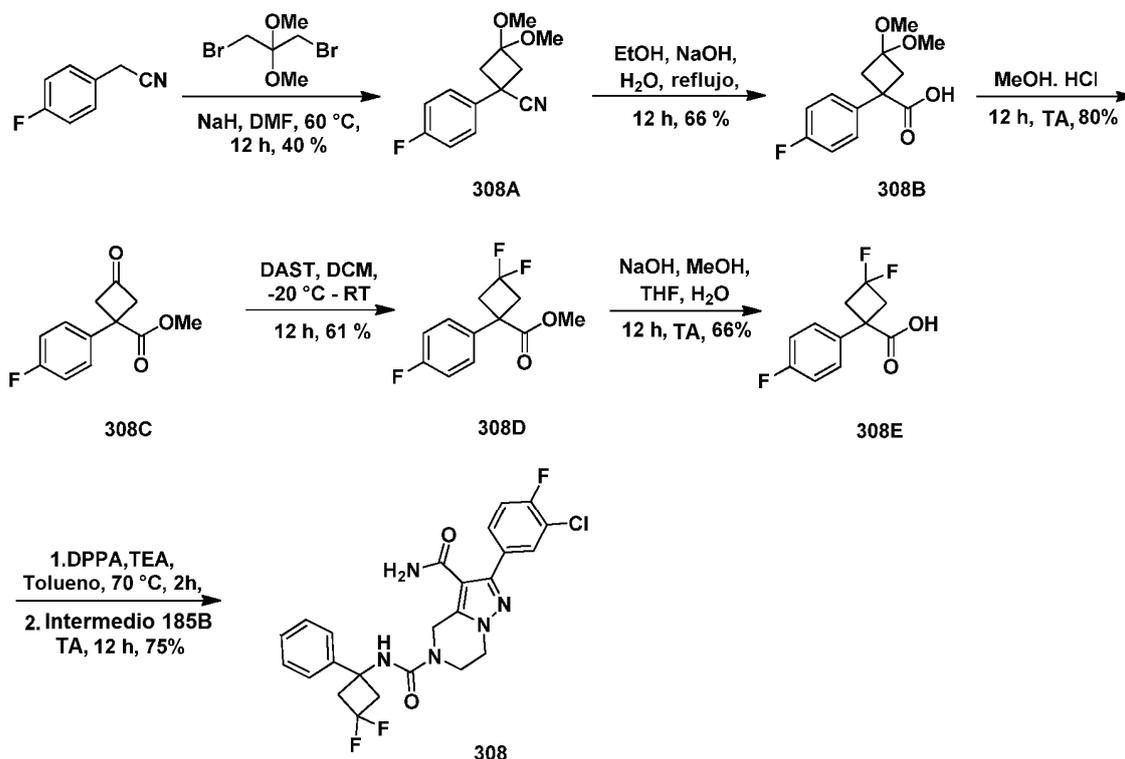
30 Compuesto **307**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^5 -(3-fluoro-1,3-dimetilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



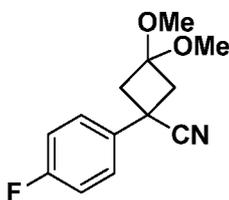
5 A una solución del Intermedio **307B** (29,8 mg, 0,204 mmol) en tolueno (2 ml) se añadieron TEA (0,043 ml, 0,305 mmol), DPPA (0,058 ml, 0,254 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **307** en forma de un sólido de color blanquecino (7,55 mg, 17 %). Tiempo de retención de HPLC 5,901 min. y 8,366 min. (Métodos A y B respectivamente). EM(ES): $m/z = 438 [M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (ddd, $J = 8,5, 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 1,43 (s, 3H).

Esquema 41

15



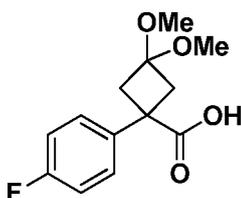
Intermedio **308A**: 1-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarbonitrilo



20

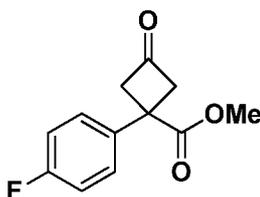
A una solución de NaH (1,302 g, 32,6 mmol, 60 % en peso en aceite mineral) en DMF seca (10 ml) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-(4-fluorofenil)acetronitrilo (2,0 g, 14,8 mmol) en DMF (10 ml). A la suspensión agitada a 0 °C se añadió entonces 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (3,88 g, 14,80 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **308A** en forma de un líquido de color amarillo (1,4 g, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 (dd, *J* = 8,94, 5,05 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,66 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,05 - 3,19 (m, 5H), 2,64 - 2,72 (m, 2H).

Intermedio **308B**: Ácido 1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxílico



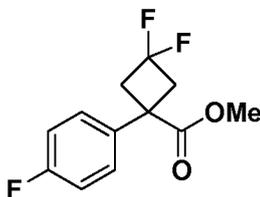
A una solución del Intermedio **308A** (1,4 g, 5,95 mmol) en etanol (20 ml) y H₂O (20 ml) se añadió una solución ac. al 10 % de NaOH (10 ml, 5,95 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **308B** (1,0 g, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 (dd, *J* = 8,94, 5,05 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,66 Hz, 2H), 2,82 - 3,0 (m, 8H), 2,64 - 2,72 (m, 2H).

Intermedio **308C**: 1-(4-Fluorofenil)-3-oxociclobutanocarboxilato de metilo



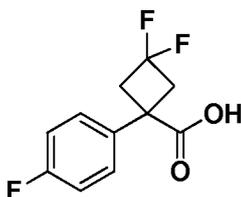
A una solución agitada del Intermedio **308B** (1,0 g, 3,93 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió una solución ac. concentrada de HCl (5 ml) y la solución se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **308C** en forma de un aceite incoloro (700 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 (dd, *J* = 8,94, 5,05 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,66 Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 - 3,72 (m, 2H).

Intermedio **308D**: 3,3-Difluoro-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxilato de metilo



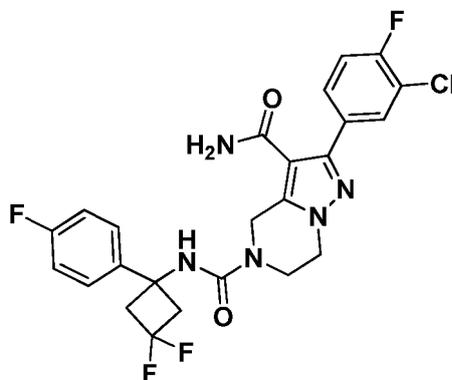
A una solución del Intermedio **308C** (600 mg, 2,70 mmol) en DCM (15 ml) a -20 °C se añadió DAST (0,535 ml, 4,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La muestra en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **308D** en forma de un aceite de color amarillo (400 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,69 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 - 3,53 (m, 2H), 2,96 - 3,09 (m, 2H).

Intermedio **308E**: Ácido 3,3-difluoro-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxílico



5 A una solución agitada del Intermedio **308D** (400 mg, 1,638 mmol) en MeOH (5 ml), agua (2 ml) y THF (2 ml) se añadió NaOH (197 mg, 4,91 mmol) y se agitó durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el pH del residuo se ajustó a 2,0 usando HCl 1,5 N y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **308E** en forma de un sólido de color amarillo pálido (250 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,03 (s, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 2H), 2,99 - 3,15 (m, 2H).

10 Compuesto **308**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(3,3-difluoro-1-(4-fluorofenil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 A una solución agitada del Intermedio **308E** (62,5 mg, 0,271 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,057 ml, 0,407 mmol), DPPA (0,062 ml, 0,271 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. al 10 %, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **308** en forma de un sólido de color amarillo pálido (54 mg, 75 %). Los tiempos de retención de HPLC son 2,339 min. y 2,344 min. (Métodos J y K respectivamente); MS(ES): m/z = 522 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,61 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,30 - 7,41 (m, 1H), 7,14 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 4H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 34 se han preparado de forma similar al Compuesto **308** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **308E** con análogos de **185B**.

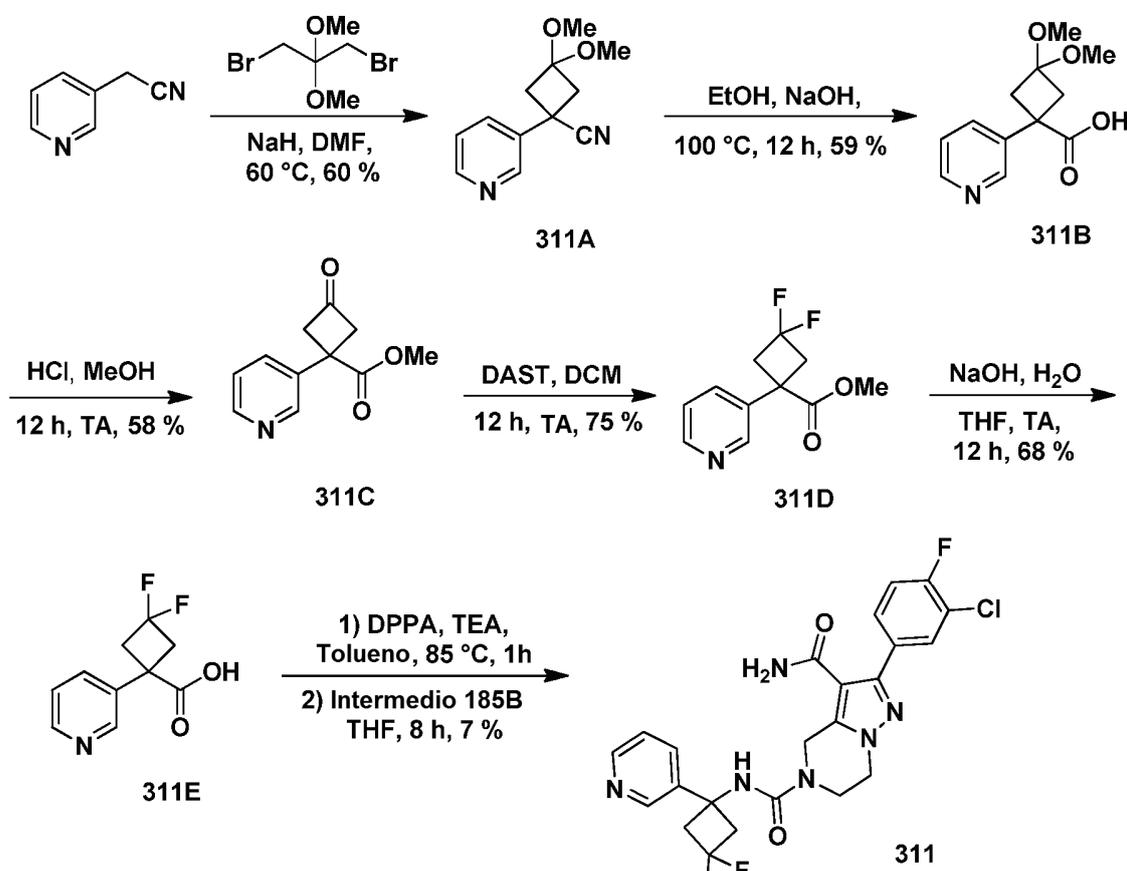
Tabla 34

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
309		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluoro-1-(4-fluorofenil) ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	504,0	2,511 2,444	E L

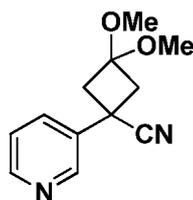
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
310		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluoro-1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	538,0	2,664 2,572	E L

Esquema 42



5

Intermedio **311A**: 3,3-Dimetoxi-1-(piridin-3-il)ciclobutanocarbonitrilo

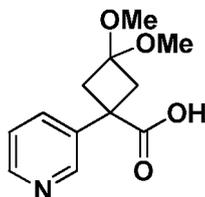
10

A una suspensión agitada de NaH (1,466 g, 36,6 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (25 ml) se añadió 2-(piridin-3-il)acetonitrilo (1,954 ml, 18,32 mmol) seguido de 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (4 g, 15,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna

15

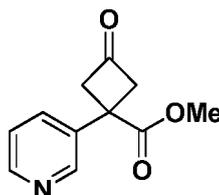
REDISEP® de 40 g, eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **311A** en forma de un sólido de color blanco (2 g, 60 %). EM(ES): $m/z = 219,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71 (dd, $J = 0,8, 2,6$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 1,7, 4,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,73 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H).

Intermedio **311B**: Ácido 3,3-dimetoxi-1-(piridin-3-il)ciclobutanocarboxílico



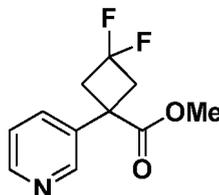
A una solución agitada del Intermedio **311A** (2,2 g, 10,08 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió una solución ac. al 10 % de NaOH (10 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. El EtOH se retiró a presión reducida y el pH de la solución ac. se ajustó a 4 con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **311B** en forma de un semisólido de color amarillo pálido (1,4 g, 59 %). EM(ES): $m/z = 238,0$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (s, 1H), 8,56 - 8,42 (m, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 - 2,90 (m, 4H), 2,56 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,91 (s, 2H).

Intermedio **311C**: 3-Oxo-1-(piridin-3-il)ciclobutanocarboxilato de metilo



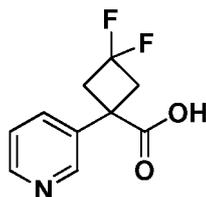
A una solución del Intermedio **311B** (1,4 g, 5,9 mmol) se añadió HCl metanólico (10 ml, 5,90 mmol, 4 M) y se agitó a TA durante 12 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida, la mezcla de reacción se repartió entonces entre una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **311C** en forma de un semisólido incoloro (0,7 g, 58 %). EM(ES): $m/z = 206,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,89 - 7,70 (m, 1H), 7,51 - 7,19 (m, 1H), 3,92 - 3,72 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).

Intermedio **311D**: 3,3-Difluoro-1-(piridin-3-il)ciclobutanocarboxilato de metilo



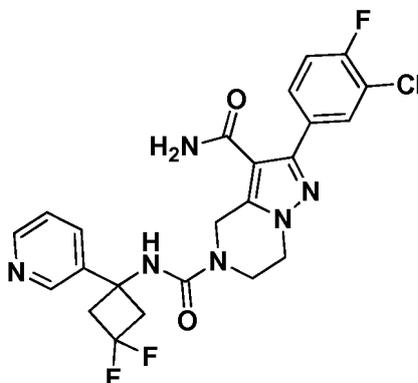
A una solución agitada del Intermedio **311C** (300 mg, 1,462 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DAST (0,483 ml, 3,65 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar entonces a TA y agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de NaHCO₃ a 0 °C y la capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **311D** en forma de un líquido incoloro (250 mg, 75 %). EM(ES): $m/z = 228,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (dd, $J = 1,0, 2,5$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 1,5, 4,5$ Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (s, 2H).

Intermedio **311E**: Ácido 2,3,3-difluoro-1-(piridin-3-il)ciclobutanocarboxílico



5 A una solución del Intermedio **311D** (250 mg, 1,100 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (132 mg, 3,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró; el pH del residuo se ajustó a 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **311E** en forma de un semisólido incoloro (160 mg, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (s a, 1H), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 2H).

10 Intermedio **311**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(3,3-difluoro-1-(piridin-3-il)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 A una solución del Intermedio **311E** (43,4 mg, 0,204 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TEA (0,095 ml, 0,679 mmol), DPPA (75 mg, 271 mmol) y la solución se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (40 mg, 0,136 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua, una solución de NaHCO₃ ac. al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **311** en forma de un sólido de color blanquecino (0,005 g, 7 %). Tiempo de retención de HPLC 1,242 min. y 1,014 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): *m/z* = 505,2 [M+H]⁺; RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (dd, *J* = 2,51, 1,00 Hz, 1H), 8,38 - 8,50 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,68 (ddd, *J* = 8,66, 4,89, 2,01 Hz, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,09 - 3,29 (m, 4H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 35 se han preparado de forma similar al Compuesto **311** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **311E** con análogos de **185B**.

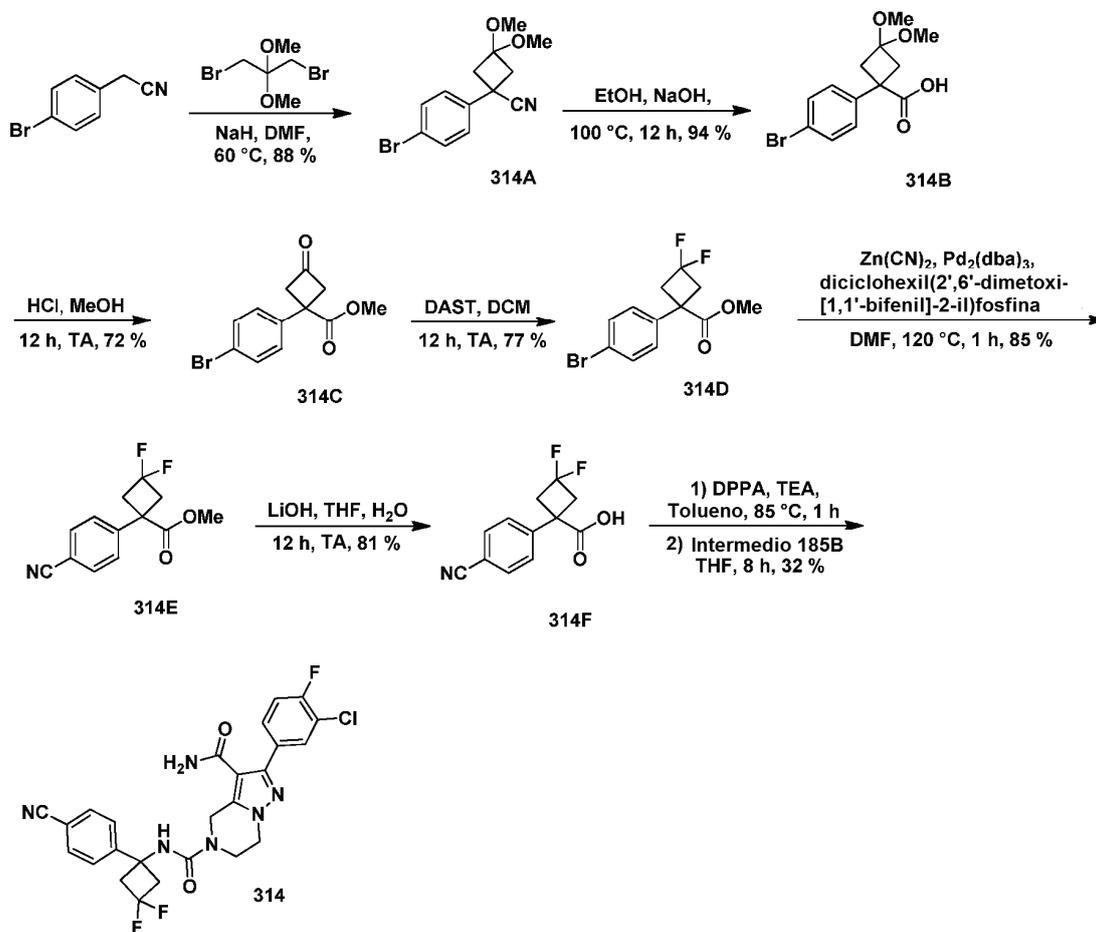
Tabla 35

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
312		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluoro-1-(piridin-3-il)ciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	487,2	1,188 0,963	E L

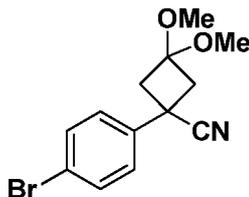
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
313		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluoro-1-(piridin-3-il)ciclobutil)-dihidropirazolo[1,5-a] 6,7-pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	521,2	1,365 1,118	E L

Esquema 43



5

Intermedio **314A**: 1-(4-Bromofenil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarbonitrilo

10

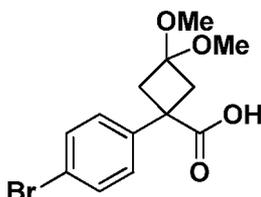
A una suspensión de NaH (0,733 g, 18,32 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (14 ml) se añadió 2-(4-bromofenil)acetronitrilo (1,796 g, 9,16 mmol) seguido de 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (2,0 g, 7,64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna

15

REDISEP® de 24 g, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **314A** en forma de un sólido de color blanco (2 g, 88 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,05 - 3,02 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 1H).

5

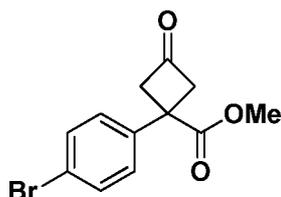
Intermedio **314B**: Ácido 1-(4-bromofenil)-3,3-dimetoxiciclobutanocarboxílico



- 10 A una solución agitada del Intermedio **314A** (2 g, 6,75 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió una solución ac. al 10 % de NaOH (10 ml, 6,75 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 12 h. El EtOH se retiró a presión reducida y el pH de la solución ac. resultante se ajustó a 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **314B** en forma de un semisólido de color amarillo pálido (2 g, 94 %). EM(ES): *m/z* = 313,0 [M-1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (s, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,91 (s, 2H).

15

Intermedio **314C**: 1-(4-Bromofenil)-3-oxociclobutanocarboxilato de metilo



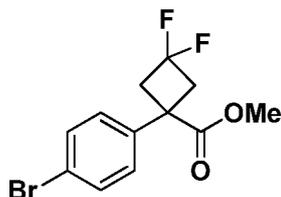
20

- A un matraz cargado con el Intermedio **314B** (2,0 g, 6,35 mmol) se añadió HCl metanólico (10 ml, 6,35 mmol, 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 7 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **314C** en forma de un líquido incoloro (1,3 g, 72 %). EM(ES): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,68 - 3,52 (m, 5H).

25

Intermedio **314D**: 1-(4-Bromofenil)-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de metilo

30

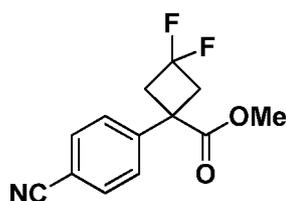


- A una solución agitada del Intermedio **314C** (1,2 g, 4,24 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DAST (1,232 ml, 9,32 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ (20 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 8 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **314D** en forma de un líquido incoloro (1 g, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 2H).

35

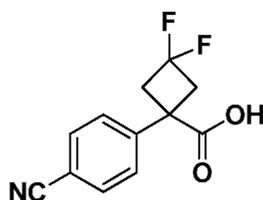
40

Intermedio **314E**: 1-(4-Cianofenil)-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de metilo



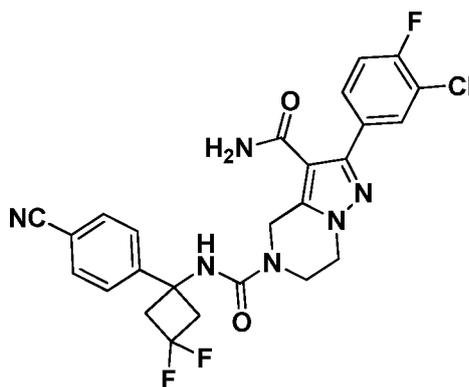
5 A una solución del Intermedio **314D** (500 mg, 1,639 mmol) en DMF (10 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (289 mg, 2,458 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas N_2 durante 15 min. Se añadieron entonces $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0,082 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (67,3 mg, 0,164 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **314E** en forma de un líquido incoloro (350 mg, 85 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,13 (m, 2H).

Intermedio **314F**: Ácido 1-(4-cianofenil)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico



15 A una solución agitada del Intermedio **314E** (300 mg, 1,194 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (57,2 mg, 2,388 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y la capa ac. se acidificó a un pH de 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **314F** (230 mg, 81 %) en forma de un semisólido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,39 (s a, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 3,50 - 3,25 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H).

25 Compuesto **314**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^6 -(1-(4-cianofenil)-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



30 A una solución del Intermedio **314F** (36,2 mg, 0,153 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,509 mmol), DPPA (0,044 ml, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. al 10 % de NaHCO_3 y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **314** en forma de un sólido de color blanquecino (0,017 g, 32 %). Tiempos de retención de HPLC 1,604 min. y 1,605 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): $m/z = 529,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H : (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,67 (ddd, $J = 8,7, 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 12,3$ Hz, 4H).

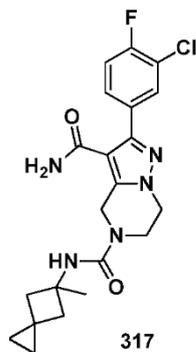
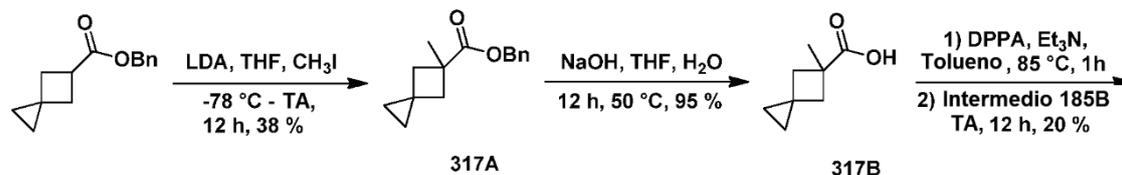
40 Los Compuestos mostrados en la Tabla 36 se han preparado de forma similar al Compuesto **314** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **314F** con análogos de **185B**.

Tabla 36

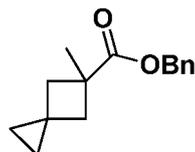
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
315		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(1-(4-cianofenil)-3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	511,3	1,570 1,567	E L
316		N ⁵ -(1-(4-Cianofenil)-3,3-difluorociclobutil)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	545,2	1,644 1,648	E L

Esquema 44

5



Intermedio **317A**: 5-Metilespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de bencilo



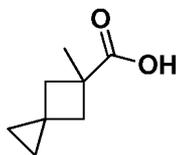
10

A una solución de LDA (3,47 ml, 6,94 mmol, 2 M en THF) en THF (5 ml) enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,312 mmol) en THF (2 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min. antes de la adición gota a gota de MeI (0,723 ml, 11,56 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se

15

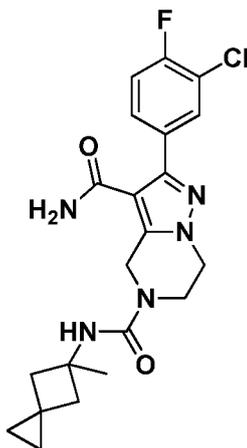
combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **317A** en forma de un líquido incoloro (200 mg, 38 % de rendimiento). EM(ES): $m/z = 231,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,50 - 7,28 (m, 5H), 5,36 - 4,94 (s, 2H), 2,87 - 2,47 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (s, 3H), 0,60 - 0,22 (m, 4H).

5 Intermedio **317B**: Ácido 5-metilespiro[2.3]hexano-5-carboxílico



10 A una solución agitada del Intermedio **317A** (200 mg, 0,868 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (104 mg, 2,61 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una presión reducida, el residuo se llevó a pH 2 con una solución ac. 1,5 N de HCl y se extrajo con Et₂O (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **317B** en forma de un líquido incoloro (0,12 g, 99 %). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,38 - 11,71 (m, 1H), 2,68 - 2,50 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,62 - 0,19 (m, 4H).

15 Compuesto **317**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-(5-metilespiro[2.3]hexano-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



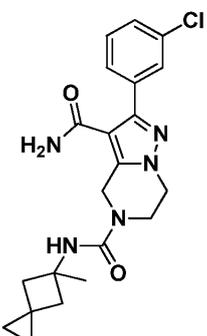
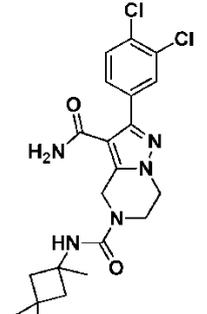
20 A una solución del Intermedio **317B** (28,5 mg, 0,204 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió TEA (0,071 ml, 0,509 mmol), DPPA (0,044 ml, 0,204 mmol) y la solución se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,102 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto de título **317** en forma de un sólido de color blanquecino (0,009 g, 20 % de rendimiento). Tiempos de retención de HPLC 1,448 min. y 1,553 min. (Métodos E y L respectivamente). EM(ES): $m/z = 432,0$ $[M+H]^+$; RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86 (dd, $J = 7,28, 2,26$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 8,66, 4,64, 2,26$ Hz, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 12,55$ Hz, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,32 - 0,49 (m, 4H).

30

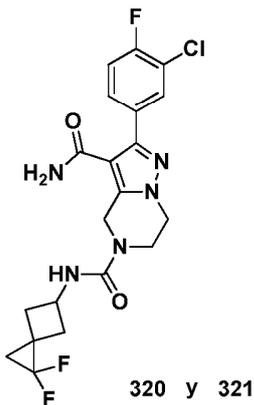
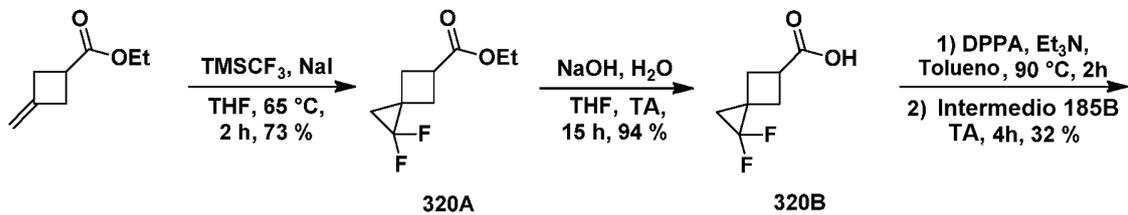
Los Compuestos mostrados en la Tabla 37 se han preparado de forma similar al Compuesto **317** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **317B** con análogos de **185B**.

35

Tabla 37

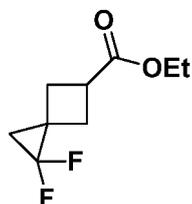
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
318		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(5-metilespiro[2.3] hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	414,0	1,459 1,449	E L
319		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(5-metilespiro [2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	448,0	1,615 1,617	E L

Esquema 45



5

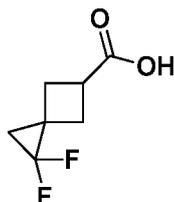
Intermedio **320A**: 1,1-Difluoro-espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de etilo



10

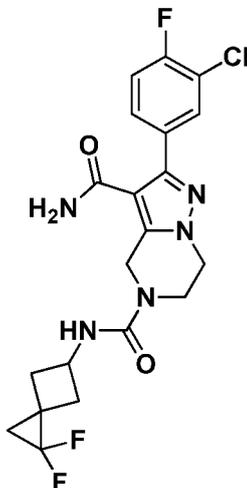
La solución de 3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo (1 g, 7,13 mmol), NaI (0,214 g, 1,427 mmol) y TMSCF₃ (2,54 g, 17,83 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, seguido de salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **320A** en forma de un líquido de color amarillo pálido (1 g, 73 %, mezcla de isómeros *cis* y *trans*). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,13 - 4,24 (m, 2H) 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 2H), 1,91 - 1,98 (m, 2H) 1,16 - 1,45 (m, 5H).

Intermedio **320B**: Ácido 1,1-difluoroespиро[2.3]hexano-5-carboxílico



A una solución del Intermedio **320A** (1,0 g, 5,26 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de NaOH (0,526 g, 13,14 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida, el pH de la solución ac. se ajustó a ~3 usando una solución ac. 1 N de HCl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **323** (0,8 g, 94 %, mezcla *cis* y *trans*) en forma de un líquido de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (s a, 1H), 3,01 - 3,22 (m, 1H) 2,55 - 2,63 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H) 1,14 - 1,23 (m, 2H).

Compuestos **320** y **321**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(1,1-difluoroespиро[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



Una solución del Intermedio **320B** (83 mg, 0,509 mmol), TEA (0,142 ml, 1,018 mmol) y DPPA (0,11 ml, 0,509 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,339 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y entonces agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por TLC preparativa y se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm y se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se separó y se extrajo en 10 % de MeOH en DCM, entonces se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla de **320** y **321** en forma de un sólido de color blanquecino. Los isómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa.

Compuesto **320**: Tiempo de retención 3,22 min (Método de HPLC O); EM(ES): *m/z* = 454 [M+H]⁺; Rendimiento = 25 mg, 16 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (dd, *J* = 7,28, 2,26 Hz, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 3H), 3,85 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 2,24 - 2,32 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 8,53 Hz, 2H).

Compuesto **321**: Tiempo de retención 3,79 min (Método de HPLC O); EM(ES): $m/z = 454$ $[M+H]^+$; Rendimiento = 25 mg, 16 %; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,80 - 7,93 (m, 1H), 7,63 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 10,54$ Hz, 2H), 3,77 - 3,93 (m, 2H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,22 (t, $J = 8,53$ Hz, 4H), 1,42 - 1,46 (t, $J = 8,53$ Hz, 2H).

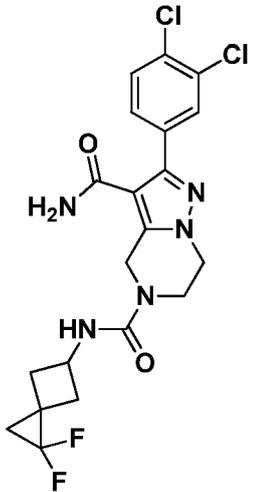
Los Compuestos mostrados en la Tabla 38 se han preparado de forma similar a los Compuestos **320** y **321** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **320B** con análogos de **185B**.

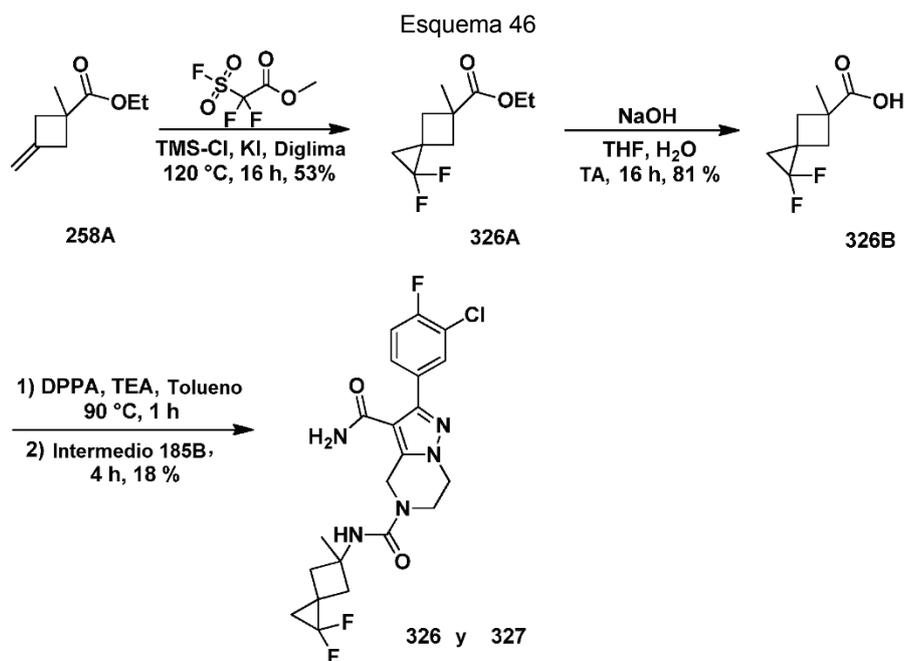
10

Tabla 38

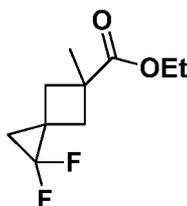
Ej. N.º	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
322		2-(3-Clorofenil)- N^6 -(1,1-difluoroespиро[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	436	4,92	N
323		2-(3-Clorofenil)- N^6 -(1,1-difluoroespиро[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	436	6,83	N
324		2-(3,4-Diclorofenil)- N^6 -(1,1-difluoroespиро[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	471	8,54	N

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
325		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoroespiro [2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	471	9,88	N



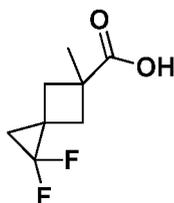
5

Intermedio **326A**: 1,1-Difluoro-5-metilespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de etilo

- 10 Una solución de KI (1,211 g, 7,30 mmol), el Intermedio **258A** (0,5 g, 3,24 mmol) y diglima (0,046 ml, 0,324 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 115 °C y se agitó durante 2 h. Se añadieron TMS-Cl (0,829 ml, 6,48 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato de metilo (1,246 g, 6,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 115 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, seguido de salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material de reacción en bruto se purificó por
- 15

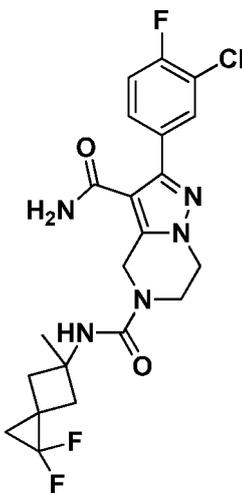
5 cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **326** (0,35 g, 53 %, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en forma de un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,13 - 4,24 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 13,55 Hz, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,42 - 1,51 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 3H), 1,16 - 1,24 (m, 2H).

Intermedio **326B**: Ácido 1,1-difluoro-5-metilespiro[2.3]hexano-5-carboxílico



10 A una solución del Intermedio **326A** (0,5 g, 2,448 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se añadió NaOH (0,245 g, 6,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los volátiles se retiraron de la mezcla de reacción y el pH del residuo resultante se ajustó a ~3 usando una solución ac. 1,0 N de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio **326B** (0,35 g, 81 %, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en forma de un líquido de color amarillo usado directamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (s, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 3H), 1,14 - 1,23 (m, 2H).

20 Compuestos **326** y **327**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N5-(1,1-difluoro-5-metilespiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



25 A una solución del Intermedio **326B** (90 mg, 0,509 mmol), TEA (0,142 ml, 1,018 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió DPPA (0,110 ml, 0,509 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (100 mg, 0,339 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material de reacción en bruto se purificó por TLC preparativa y se cargó sobre una placa de gel de sílice de 0,5 mm. La placa se desarrolló usando 6 % de MeOH en CHCl₃. La banda que contenía el producto deseado se separó y se extrajo en 10 % de MeOH en DCM, y entonces se filtró y se concentró para proporcionar una mezcla *cis* y *trans* de los Compuestos **326** y **327** en forma de un sólido de color blanquecino. Los isómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa.

35 Compuesto **326**: Tiempo de retención = 6,52 min (Método Q); EM(ES): *m/z* = 468 [M+H]⁺; Rendimiento = 0,03 g, 18 %; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, *J* = 7,18, 2,27 Hz, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,07 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 2H), 3,82 (t, *J* = 4,91 Hz, 2H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,04 (d, *J* = 13,22 Hz, 2H), 1,32 - 1,44 (m, 5H).

40 Compuesto **327**: Tiempo de retención = 7,49 min (Método Q); EM(ES): *m/z* = 468 [M+H]⁺; Rendimiento = 0,03 g, 18 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H),

7,20 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 2,57 (d, $J = 12,55$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J = 13,05$ Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 8,53$ Hz, 2H).

Los Compuestos mostrados en la Tabla 39 se han preparado de forma similar a los Compuestos **326** y **327** mediante el acoplamiento de isocianato generado *in situ* de **326B** con análogos de **185B**.

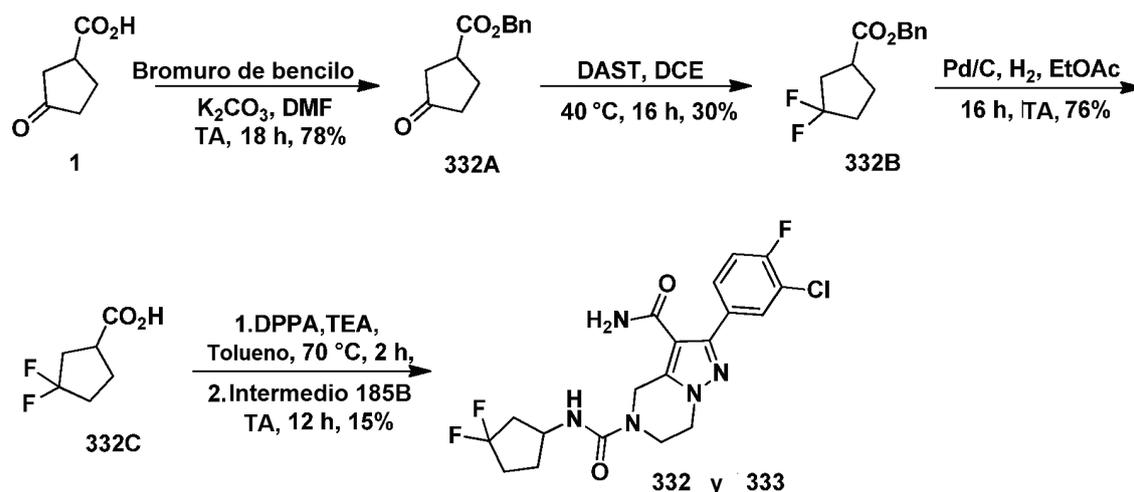
Tabla 39

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
328		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoro-5-metilespiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	484	9,08	N
329		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoro-5-metilespiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	484	10,33	N
330		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoro-5-metilespiro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	450	6,59	N

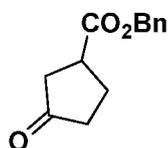
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
331		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1,1-difluoro-5-metilespro[2.3]hexan-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida	(4H)- 450	7,62	N

Esquema 47



5

Intermedio **332A**: 3-Oxociclopentanocarboxilato de bencilo

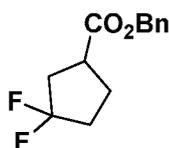
10

A una solución agitada de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (1,5 g, 11,71 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (1,780 g, 12,88 mmol) seguido de bromuro de bencilo (1,360 ml, 11,71 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **332A** (2,1 g, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,23 (s, 2H).

15

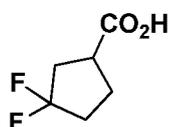
Intermedio **332B**: 3,3-Difluorociclopentanocarboxilato de bencilo

20



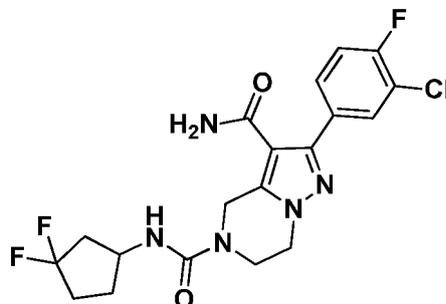
5 A una solución agitada y enfriada con hielo del Intermedio **332A** (0,2 g, 0,916 mmol) en DCE anhidro (4 ml) se añadió DAST (0,303 ml, 2,291 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a 40 °C y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de NaHCO₃ a 0 °C y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **332B** en forma de un aceite incoloro (0,07 g, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 2H), 2,26 - 2,00 (m, 4H).

10 Intermedio **332C**: Ácido 3,3-difluorociclopentanocarboxílico



15 A una solución agitada del Intermedio **332B** (0,07 g, 0,291 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,016 g, 0,015 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno (15 psi, presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **332C** en forma de un aceite incoloro (0,035 g, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,41 (s a, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 2,01 (m, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 1H).

20 Compuestos **332** y **333**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(3,3-difluorociclopentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

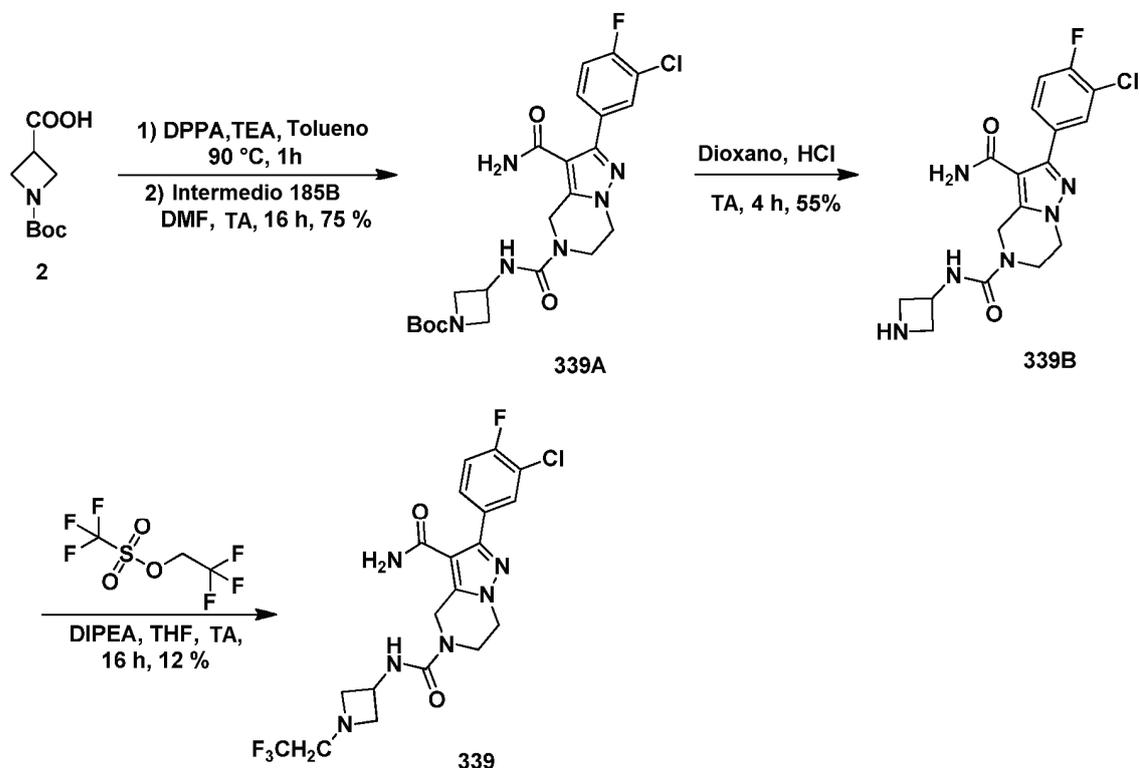


25 Se añadió una solución agitada del Intermedio **332C** (32,6 mg, 0,217 mmol) en tolueno (1 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno con TEA (0,045 ml, 0,325 mmol) y DPPA (0,050 ml, 0,217 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **185B** (30 mg, 0,108 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Los isómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa (Columna: WHELK-O® 1 (R,R) (250 x 4,6 mm), columna de 5 μ, 5 Co-disolvente: 0,2 % de DEA, Temperatura de la Columna: 24,4, Flujo total: 3 ml, caudal de CO₂: 2,1, Caudal de co-disolvente: 0,9, % de Co-disolvente: 30 %, Contrapresión: 101 bar.

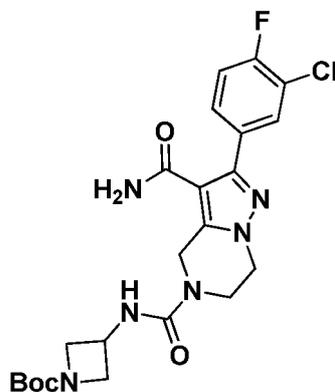
30 Compuesto **332**: (tiempo de retención 4,6 min), (7 mg, 16 %); EM(ES): *m/z* = 424,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 - 7,72 (m, 1H), 7,64 (dt, *J* = 6,65, 1,95 Hz, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,10 - 4,20 (m, 3H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,15 - 2,27 (m, 1H), 1,96 - 2,12 (m, 3H), 1,67 - 1,78 (m, 1H).

40 Compuesto **333**: (tiempo de retención 4,92 min), (6 mg, 15 %); EM(ES): *m/z* = 424,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (t, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,99 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,11 - 4,18 (m, 3H), 3,84 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,98 - 2,11 (m, 3H), 1,67 - 1,77 (m, 1H).

Esquema 50



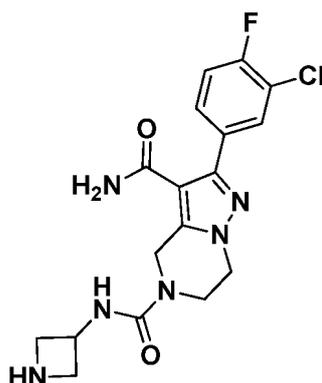
- 5 Intermedio **339A**: 3-(3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxamido)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



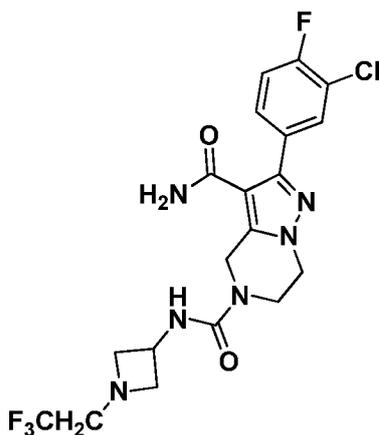
- 10 A una solución agitada del Intermedio ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (273 mg, 1,47 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió TEA (0,472 ml, 3,39 mmol) seguido de DPPA (0,22 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió una solución del Intermedio **185B** (200 mg, 0,679 mmol) en DMF (2 ml) y la agitación se continuó a TA durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. al 10 % de NaHCO₃, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 4 g, eluyendo con 5 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **339A** en forma de un sólido de color ante (250 mg, 75 % de rendimiento) MS(ES): *m/z* = 493.
- 15

Intermedio **339B**: *N*⁶-(Azetidín-3-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

20



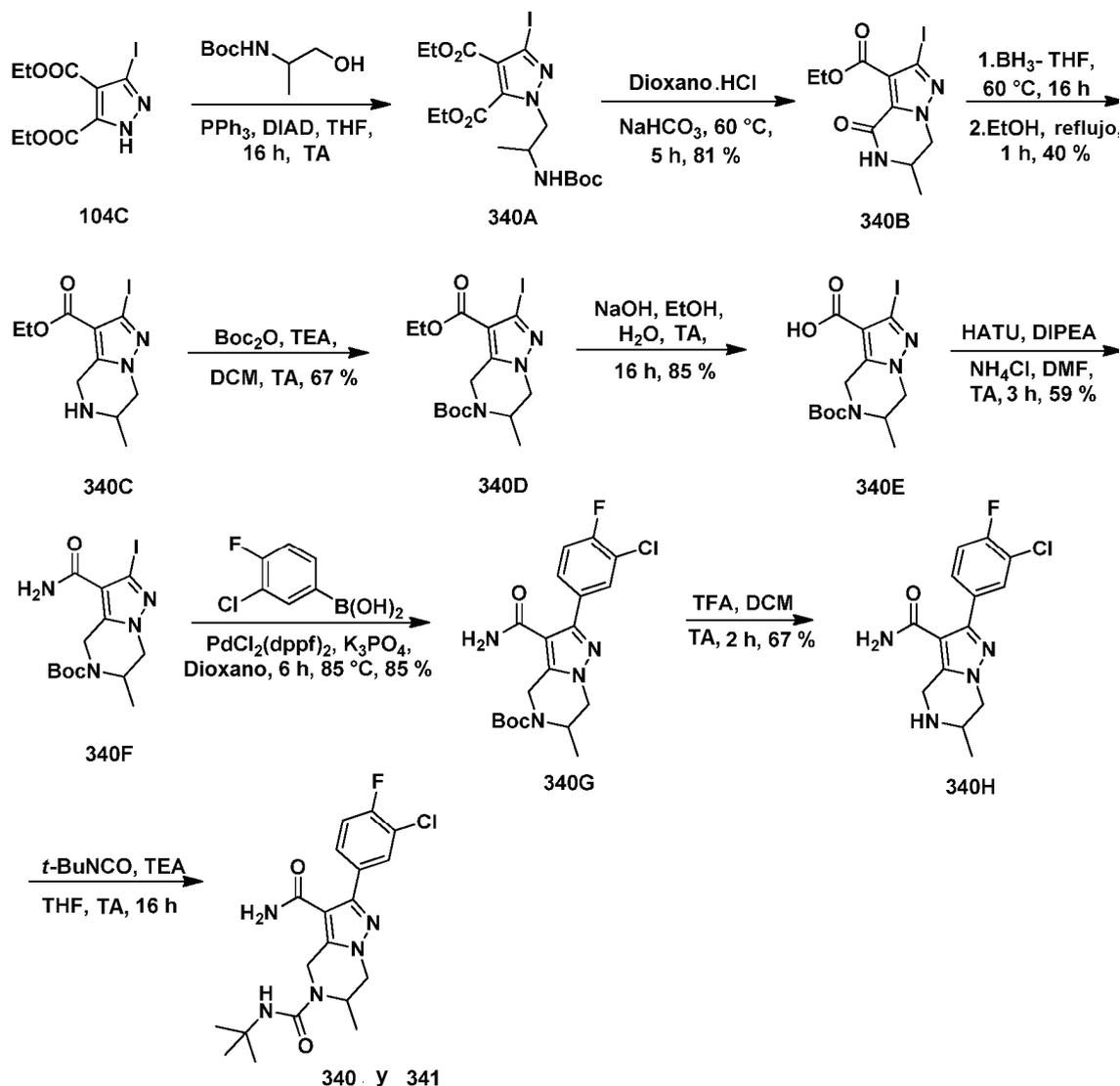
- 5 A una solución agitada del Intermedio **339A** (0,25 g, 0,50 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (5 ml, 20 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a TA durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se trituroó con éter dietílico para proporcionar el Intermedio **339B** (0,2 g, 55 %). EM(ES): $m/z = 393 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dd, $J = 7,03, 2,01$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,45 (c, $J = 8,70$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,39 (m, 2 H), 6,61 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1 H), 4,73 (s, 2H), 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 2H), 3,83 (s a, 2H) 3,05 - 3,16 (m, 4H).
- 10 Compuesto **339**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^6 -(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



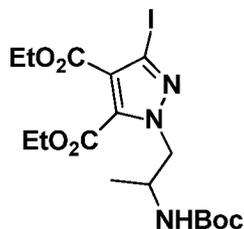
- 15 A una solución agitada del Intermedio **339B** (100 mg, 0,255 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIPEA (0,222 ml, 1,273 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (118 mg, 0,509 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **339** en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 12 %). Tiempos de retención de HPLC 10,73 min. y 11,90 min. (Métodos C y D). EM(ES): $m/z = 475 [M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dd, $J = 7,37, 2,08$ Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,27 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,73 (s, 2H) 4,19 - 4,31 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 5,67$ Hz, 2H), 3,57 - 3,69 (m, 2H), 3,09 - 3,23 (m, 4H).

25

Esquema 51



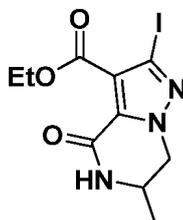
5 Intermedio **340A**: 1-(2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)propil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



10 A una suspensión agitada de PPh₃ (12,41 g, 47,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió DIAD (9,20 ml, 47,3 mmol) a -10 °C y se dejó agitar a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió el Intermedio **104C** (8,0 g, 23,66 mmol) como una solución en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió (1-hidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (5,39 g, 30,8 mmol) como una solución en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 15 % de EtOAc en hexano).

15 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **340A** en forma de un líquido de color pardo (7,0 g) contaminado con impurezas que surgen de los reactivos de acoplamiento. EM(ES): *m/z* = 496 [M+H]⁺. El intermedio en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio **340B**: 2-Yodo-6-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo



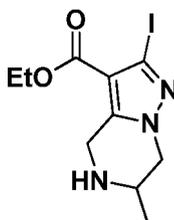
5

A una solución agitada del Intermedio **340A** (7,0 g, 14,13 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml, 100 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución de EtOAc se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se calentó en un aparato ROTAVAPOR® a 60 °C durante 5 h. El producto sólido se lavó con éter para proporcionar el Intermedio **340B** (4,0 g, 87 %). EM(ES): $m/z = 350$ [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (s, 1H), 4,27 - 4,49 (m, 1H), 4,11 - 4,26 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 11,71$ Hz, 2H), 1,06 - 1,39 (m, 6H).

10

Intermedio **340C**: 2-Yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo

15

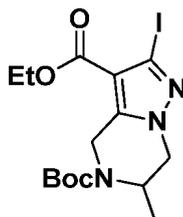


A una solución del Intermedio **340B** (4,0 g, 11,46 mmol) en THF (40 ml) se añadió BH₃ THF (40,1 ml, 80 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el Intermedio **340C** (1,9 g, 40 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo pálido. EM(ES): $m/z = 336$ [M+H]⁺. El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Intermedio **340D**: 3-Etil2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo

25

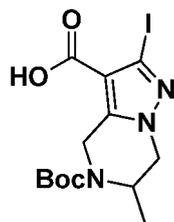


A una solución agitada del Intermedio **340C** (0,81 g, 2,417 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,404 ml, 2,90 mmol) seguido de Boc₂O (0,617 ml, 2,66 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. Se diluyó entonces con DCM (10 ml) lavado con agua y salmuera. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 1 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **340D** en forma de un semisólido incoloro (0,7 g, 67 %). EM(ES): $m/z = 435$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,07 (d, $J = 18,57$ Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,39 (d, $J = 18,57$ Hz, 1H), 4,06 - 4,28 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,34 (m, 3H), 1,08 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H).

30

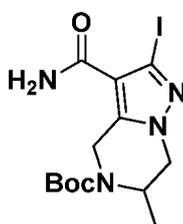
35

Intermedio **340E**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina-3-carboxílico



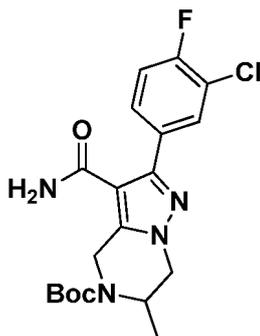
A una solución agitada del Intermedio **340D** (0,85 g, 1,953 mmol) en EtOH (2,0 ml) se añadió una solución de NaOH (0,391 g, 9,76 mmol) en agua (1,0 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó mediante la adición de una solución ac. 1 N de HCl (5 ml) que se dejó en agitación durante 10 min. El precipitado generado se filtró y se secó para dar el Intermedio **340E** en forma de un sólido de color blanco (0,65 g, 82 %). EM(ES): $m/z = 408$ $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,05 (d, $J = 18,89$ Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,36 (d, $J = 18,13$ Hz, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 1H), 3,93 - 4,13 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,08 (t, $J = 6,99$ Hz, 3H).

Intermedio **340F**: 3-Carbamoil-2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



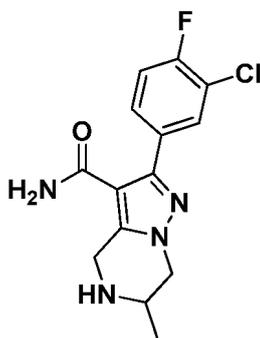
A una solución agitada del Intermedio **340E** (0,65 g, 1,596 mmol) en DMF (3,0 ml) se añadió NH_4Cl (0,427 g, 7,98 mmol), HATU (1,214 g, 3,19 mmol) y DIPEA (0,836 ml, 4,79 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 3 h. Se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en $CHCl_3$). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **340F** en forma de un líquido incoloro (0,38 g, 59 %). EM(ES): $m/z = 407$ $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,79 - 7,56 (m, 2H), 5,01 (d, $J = 18,51$ Hz, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,39 (d, $J = 18,13$ Hz, 1H), 3,96 - 4,20 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,07 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H).

Intermedio **340G**: 3-Carbamoil-2-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



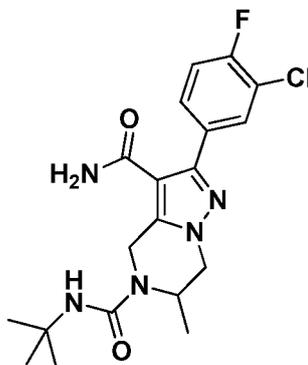
A una suspensión agitada del Intermedio **340F** (0,32 g, 0,788 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se añadió ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,179 g, 1,024 mmol), K_3PO_4 (1,292 g, 2,58 mmol) y los contenidos del matraz se purgaron con N_2 durante 10 min. Se añadió entonces $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,042 g, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA; se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en $CHCl_3$). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **340G** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,27 g, 84 %). EM(ES): $m/z = 408$ $[M+H]^+$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 - 7,92 (m, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,69, 4,91, 2,27$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 17,75$ Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 17,75$ Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,44 (d, $J = 17,75$ Hz, 1H), 4,08 - 4,28 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (s, 3H).

Intermedio **340H**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina-3-carboxamida, TFA



5 A una solución agitada del Intermedio **340G** (0,09 g, 0,220 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió TFA (0,017 ml, 0,220 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Entonces se concentró y el residuo se trituró con hexano para proporcionar el Intermedio **340H** en forma de un sólido de color blanco (0,1 g). EM(ES): $m/z = 308$ ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 4,71 (d, *J* = 16,06 Hz, 1H) 4,53 (dd, *J* = 13,55, 4,02 Hz, 2H), 3,90 - 4,11 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H).

10 Compuestos **340** y **341**: *N*⁵-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



15 A una suspensión agitada del Intermedio **340H** (0,12 g, 0,284 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió TEA (0,198 ml, 1,419 mmol) seguido de 2-isocianato-2-metilpropano (0,028 g, 0,284 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 20 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl₃) para proporcionar el compuesto racémico. Los isómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa (Columna: Lux cellulose-4 (250 x 4,6) mm, 5 μm, caudal 4 ml/min, Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: 0,3 % de DEA en metanol, contrapresión: 97 bar. Tiempo de retención: 1,95 min. y 3,03 min. respectivamente para los Compuestos **340** y **341**.

25 Compuesto **340**: (24,5 mg, 20 %, sólido de color blanquecino); EM(ES): $m/z = 408$ [$M+H$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 18,07 Hz, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 3,99 - 4,19 (m, 2H), 1,21 - 1,39 (m, 9H), 1,06 - 1,16 (m, 3H).

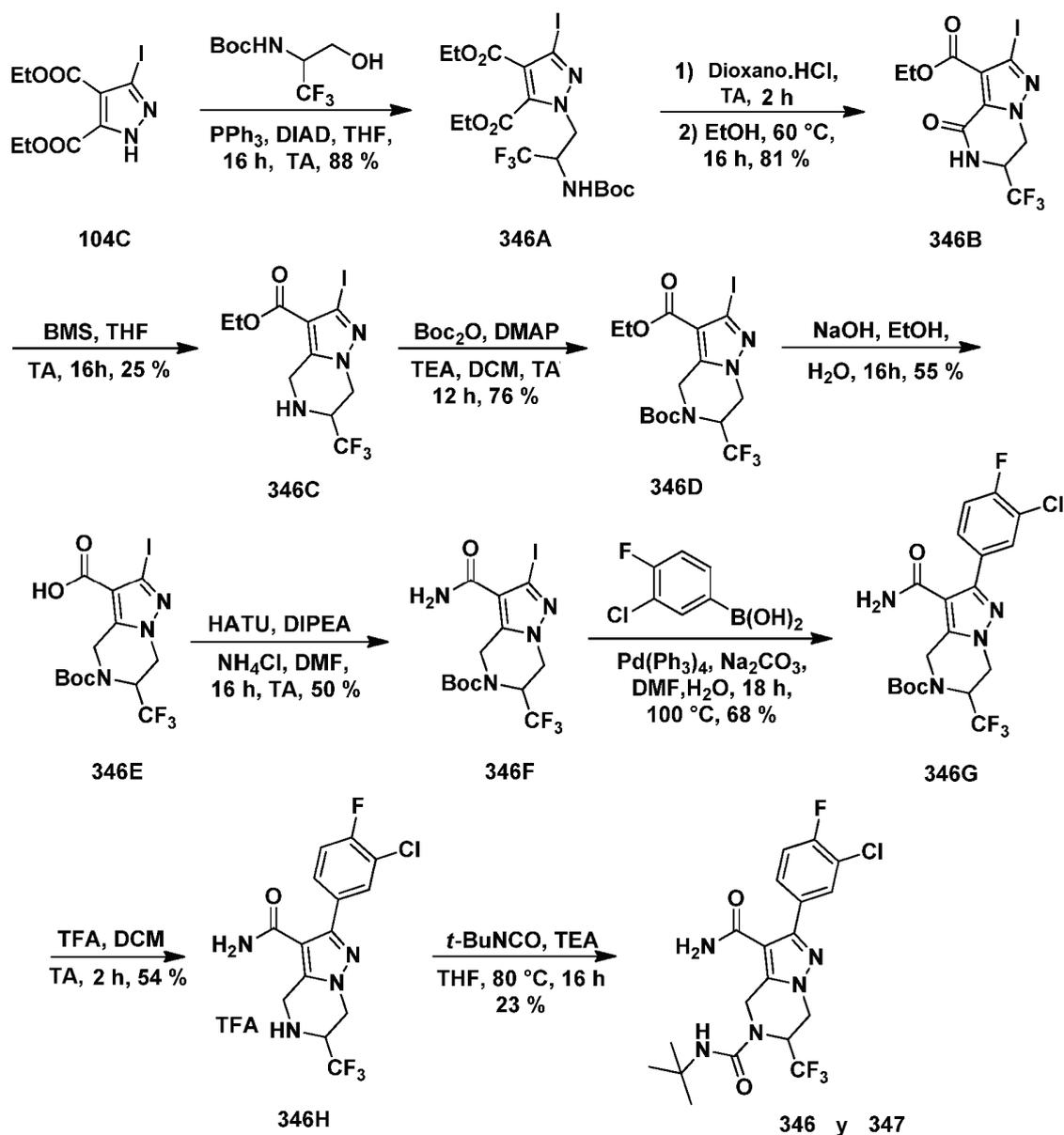
30 Compuesto **341**: (28 mg, 24 %, sólido de color blanquecino); EM(ES): $m/z = 408$ [$M+H$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 18,07 Hz, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,57 Hz, 1H), 3,99 - 4,19 (m, 2H), 1,21 - 1,39 (m, 9H), 1,06 - 1,16 (m, 3H).

35 Los Compuestos mostrados en la Tabla 42 se han preparado de forma similar a los Compuestos **340** y **341** mediante el acoplamiento de **340H** con diferentes isocianatos.

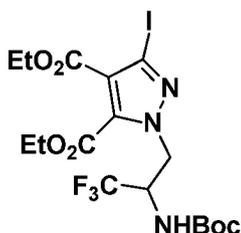
Tabla 42

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Métodos de HPLC
342		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4H)	442	1,61	N
343		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4H)	442	2,48	N
344		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4H)	456	2,65	N
345		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5-dicarboxamida (4H)	456	4,38	Q

Esquema 52



5 Intermedio **346A**: 1-(2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo

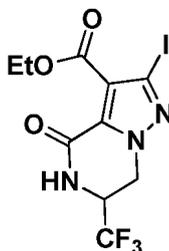


10 A una solución agitada de PPh_3 (3,10 g, 11,83 mmol) en THF (50 ml) se añadió DIAD (2,300 ml, 11,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición del Intermedio **104C** (2 g, 5,92 mmol) en THF (10 ml) que se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió entonces una solución de (1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropán-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,763 g, 7,69 mmol) en THF (10 ml) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por

15 cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos). Las

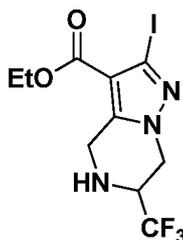
fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **346A** (3 g, 88 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,94 - 7,84 (m, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 3H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,30 - 1,25 (m, 6H).

5 Intermedio **346B**: 2-Yodo-4-oxo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo



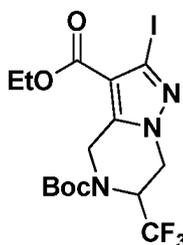
10 El Intermedio **346A** (3 g, 5,46 mmol) se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con una solución ac. de NaHCO_3 , después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en EtOH (25 ml) y se agitó a 60 °C durante 16 h. El etanol se retiró a presión reducida y el residuo resultante se agitó con hexanos durante 15 min. El sólido triturado se filtró y se secó para dar el Intermedio **346B** (0,96 g, 41,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ES): $m/z = 404,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,34 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 4,71 - 4,60 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).

Intermedio **346C**: 2-Yodo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo



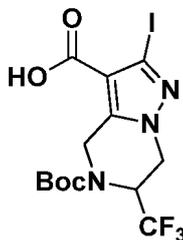
20 A una solución agitada del Intermedio **346B** (0,1 g, 0,248 mmol) en THF (1 ml) se añadió complejo de BH_3DMS (0,236 ml, 2,481 mmol) bajo una corriente de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0 °C, se inactivó con metanol (1 ml) y se agitó durante 15 min a TA. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **346C** en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 25 %). MS(ES): $m/z = 390,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,22 (c, $J = 7,4$ Hz, 3H), 4,12 - 4,00 (m, 3H), 1,33 - 1,26 (m, 3H).

30 Intermedio **346D**: 3-etil 2-yodo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo



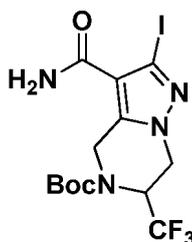
35 A una solución agitada del Intermedio **346C** (0,025 g, 0,064 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TEA (0,027 ml, 0,193 mmol) y DMAP (0,785 mg, 6,42 μmol), seguido de Boc_2O (0,018 ml, 0,077 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **346D** en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 76 %). EM(ES): $m/z = 490,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,55 - 5,38 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,54 (s a, 3H), 4,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Intermedio **346E**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-yodo-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxílico



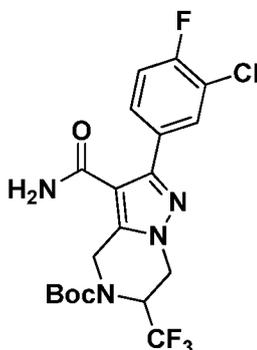
5 A una solución del Intermedio **346D** (0,22 g, 0,450 mmol) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió NaOH (0,036 g, 0,899 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el pH del producto en bruto se ajustó a 2 con una solución acuosa de HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **346E** en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 55 %). EM(ES): *m/z* = 462,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,4 (s a, 1H), 5,55 - 5,38 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

15 Intermedio **346F**: 3-carbamoil-2-yodo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una solución del Intermedio **346E** (0,12 g, 0,260 mmol) en DMF (1 ml) se añadió NH₄Cl (0,028 g, 0,520 mmol), HATU (0,099 g, 0,260 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,781 mmol) bajo una corriente de nitrógeno y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 3 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **346F** en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 50 %). EM(ES): *m/z* = 460,9 [M+H]⁺.

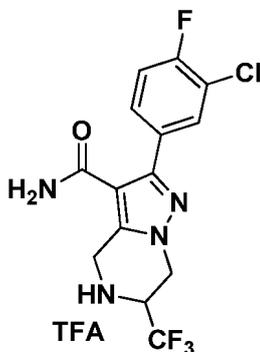
Intermedio **346G**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



30 A una solución del Intermedio **346F** (0,35 g, 0,761 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,215 g, 0,837 mmol) en DMF (2 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (0,242 g, 2,282 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió entonces Pd(PPh₃)₄ (0,044 g, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 5 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **346G** en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 68 %). EM(ES): *m/z* = 464,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

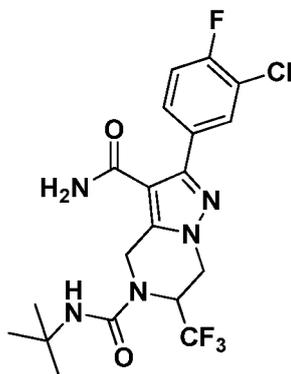
7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 2H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

5 Intermedio **346H**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida.TFA



10 A una solución del Intermedio **346G** (0,3 g, 0,648 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,499 ml, 6,48 mmol) bajo una corriente de nitrógeno y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el Intermedio **346H** en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 54 %). EM(ES): $m/z = 363,4$ $[M+H]^+$;

15 Compuestos **346** y **347**: N^6 -(*terc*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

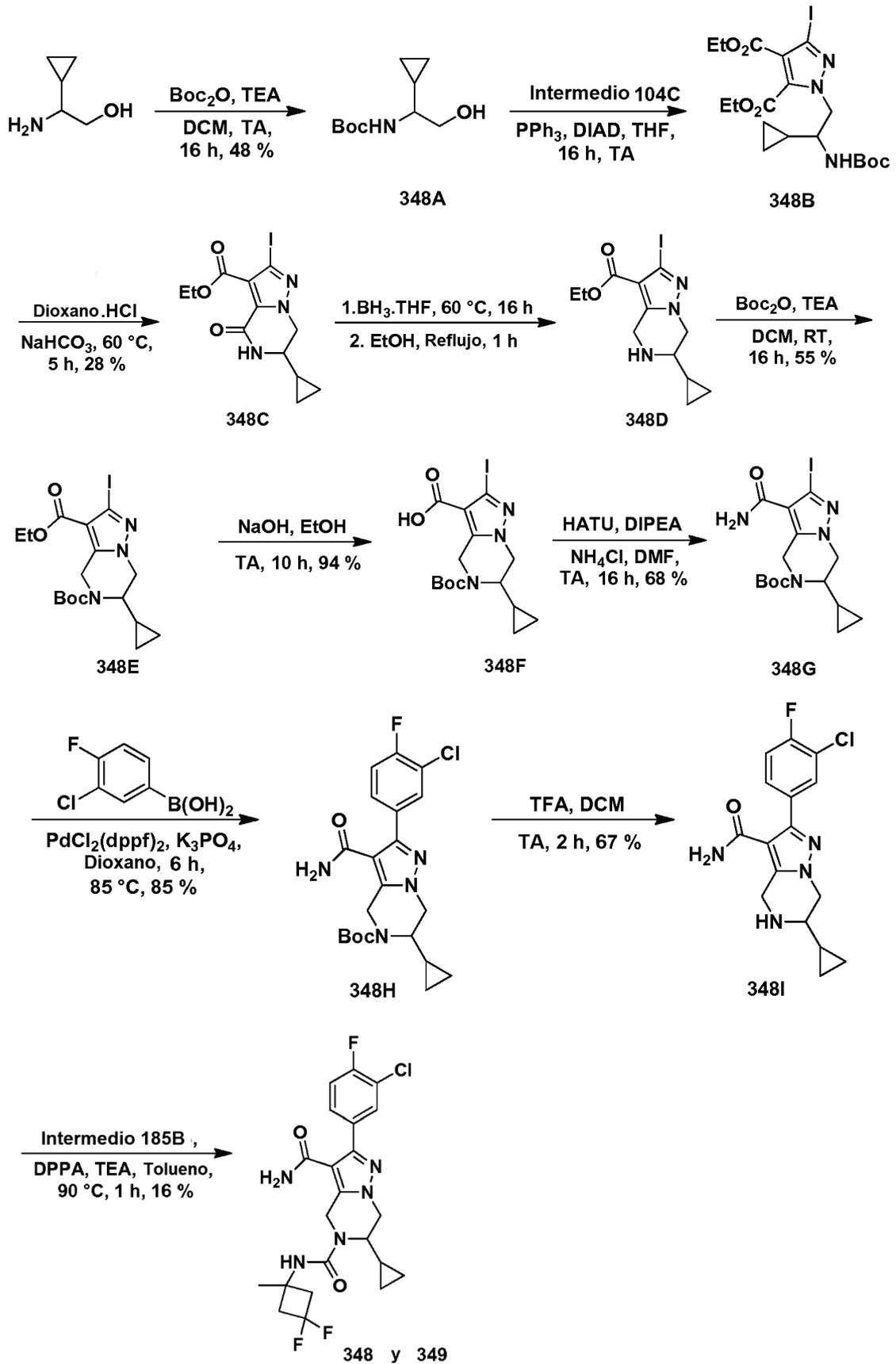


20 A una solución del Intermedio **346H** (50 mg 0,10 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (10,40 mg, 0,105 mmol) en THF (1 ml) se añadió TEA (0,044 ml, 0,315 mmol) bajo una corriente de nitrógeno y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto se sometió a separación quiral usando SFC preparativa para proporcionar los enantiómeros R y S (Columna: Lux cellulose-4 (250 x 4,6) mm, 5 µm, caudal 3 ml/min, Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: 0,3 % de DEA en metanol, contrapresión: 100 bar. Tiempos de retención 2,61 min. y 5,05 min. respectivamente para los Compuestos **346** y **347**.

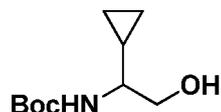
30 Compuesto **346**: (11,34 mg, 23 %); EM(ES): $m/z = 462$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86 (dd, $J = 7,53, 2,01$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 8,66, 4,89, 2,01$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,63 (s a, 1H), 5,10 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).

35 Compuesto **347**: (10,41 mg, 21 %) MS(ES): $m/z = 462$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86 (dd, $J = 7,28, 2,26$ Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,47 - 4,55 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).

Esquema 53

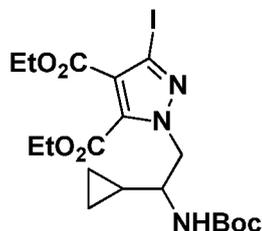


Intermedio **348A**: (1-Ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo



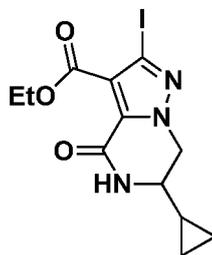
- 5 A una solución agitada de (1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (6,5 g, 64,3 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió TEA (10,75 ml, 77 mmol), seguido de Boc₂O (16,41 ml, 70,7 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **348A** en forma de un líquido incoloro (6,2 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,47 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 1,31 - 1,47 (m, 9H), 0,76 - 0,89 (m, 1H), 0,34 - 0,45 (m, 1H), 0,18 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,15 (m, 1H).

- 15 Intermedio **348B**: Dietil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropiletil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato



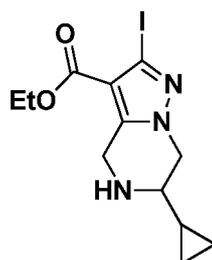
- 20 A una solución agitada de PPh₃ (15,52 g, 59,2 mmol) en THF (40,0 ml) enfriada a -10 °C se añadió DIAD (11,50 ml, 59,2 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió el Intermedio **104C** (10 g, 29,6 mmol) como una solución en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 45 min. Se añadió una solución del Intermedio **348A** (7,74 g, 38,5 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) lavado con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **348B** junto con impurezas que surgen de los reactivos de acoplamiento (8,01 g, 84 %); el material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): *m/z* = 522 [M+H]⁺.

- 30 Intermedio **348C**: 6-Ciclopropil-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



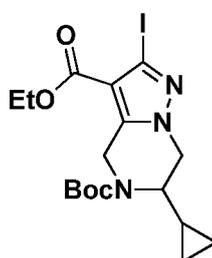
- 35 A una solución agitada del Intermedio **348B** (8,0 g, 15,34 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (40,0 ml, 160 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se calentó en un aparato ROTAVAPOR® a 60 °C durante 5 h. El producto sólido se trituroó con éter dietílico para proporcionar el Intermedio **348C** en forma de un sólido de color blanquecino (1,6 g, 28 %). EM(ES): *m/z* = 376 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 13,22, 4,53 Hz, 1H), 4,17 - 4,33 (m, 3H), 3,15 (d, *J* = 9,07 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,90 (d, *J* = 8,69 Hz, 1H), 0,40 - 0,54 (m, 2H), 0,20 - 0,37 (m, 2H).

Intermedio **348D**: 6-Ciclopropil-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



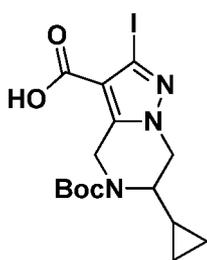
5 A una solución del Intermedio **348C** (1,3 g, 3,47 mmol) en THF (10 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (6,06 ml, 12,13 mmol, 1 M en THF) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con etanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio en bruto **348D** (1,2 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **348E**: 3-Etil 6-ciclopropil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo



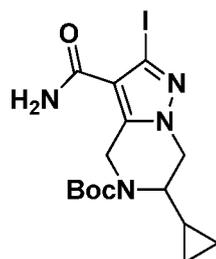
10 A una solución del Intermedio **348D** (1,2 g, 3,32 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió TEA (0,556 ml, 3,99 mmol), seguido de Boc_2O (0,849 ml, 3,65 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 25 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **348E** en forma de un semisólido incoloro (0,85 g, 55 %). EM(ES): $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,13 (d, $J = 18,89$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 18,89$ Hz, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 4H), 3,84 (s a, 1H), 1,38 - 1,47 (m, 9H), 1,31 (s, 3H), 0,84 - 0,96 (m, 1H), 0,46 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 0,38 (d, $J = 4,91$ Hz, 2H).

20 Intermedio **348F**: Ácido 5-(*terc*-Butoxicarbonil)-6-ciclopropil-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico



25 A una solución agitada del Intermedio **348E** (0,85 g, 1,843 mmol) en etanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (0,369 g, 9,21 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de HCl 1 N, agua y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **348F** en forma de un sólido de color blanquecino (0,75 g, 94 %). EM(ES): $m/z = 434$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,6 (s a, 1H), 5,11 (d, $J = 18,89$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 18,51$ Hz, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,82 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,82 - 0,96 (m, 1H), 0,47 (d, $J = 7,93$ Hz, 2H), 0,35 (dd, $J = 6,80, 4,91$ Hz, 2H).

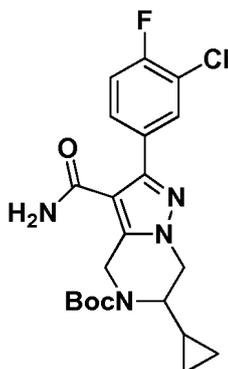
35 Intermedio **348G**: 3-Carbamoil-6-ciclopropil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



5 A una solución agitada del Intermedio **348F** (0,75 g, 1,731 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió NH₄Cl (0,463 g, 8,66 mmol), HATU (1,316 g, 3,46 mmol) y DIPEA (1,512 ml, 8,66 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 65 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **348G** en forma de un líquido incoloro (0,51 g, 68 %). EM(ES): *m/z* = 433 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,83 - 7,50 (m, 2H), 5,07 (d, *J* = 18,13 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 18,51 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 2,27 Hz, 2H), 3,84 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 9,82 Hz, 1H), 0,47 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 0,27 - 0,40 (m, 2H).

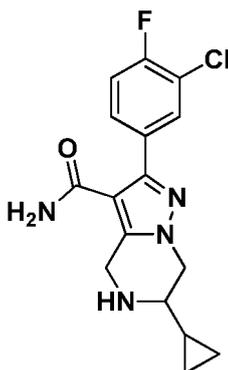
10 Intermedio **348H**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

15

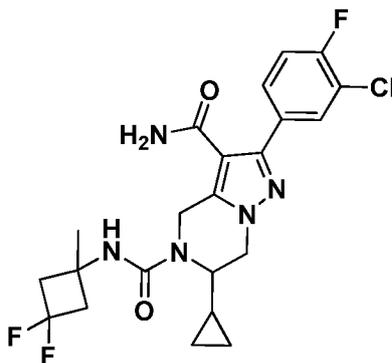


20 A una suspensión agitada del Intermedio **348G** (0,47 g, 1,087 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió K₃PO₄ (1,631 ml, 3,26 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,246 g, 1,414 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió entonces PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,053 g, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 2 % de MeOH en CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **348H** en forma de un sólido de color blanquecino (0,4 g, 85 %). EM(ES): *m/z* = 435 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 9,07 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 17,37 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 17,37 Hz, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,89 (s a, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,87 - 1,05 (m, 1H), 0,31 - 0,55 (m, 4H).

30 Intermedio **348I**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida,



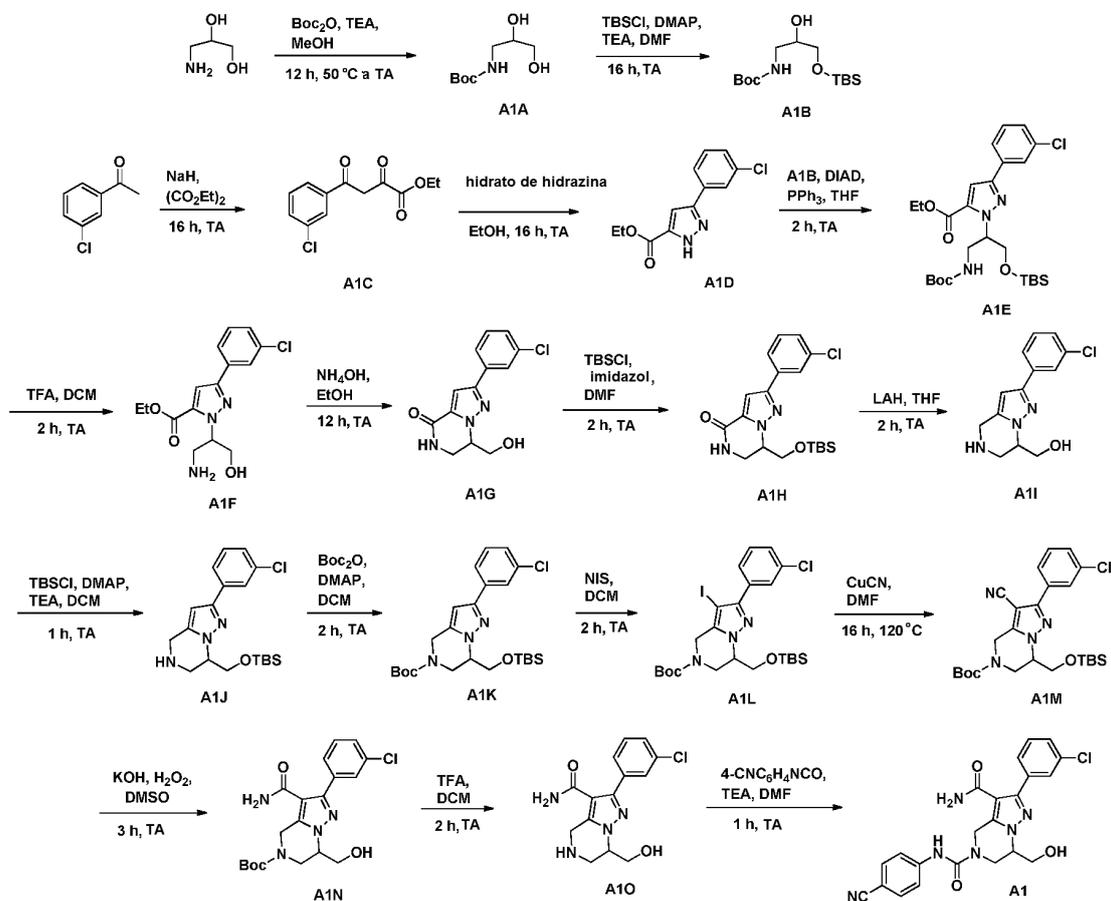
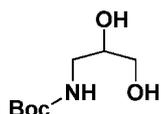
- A una solución agitada del Intermedio **348H** (0,43 g, 0,989 mmol) en DCM (8,0 ml) se añadió TFA (4,0 ml, 51,9 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con DCM (10 ml) y se lavó sucesivamente con agua, una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio **348I** en forma de un sólido de color blanquecino (0,3 g, 67 %). EM(ES): $m/z = 335$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,80 - 7,91 (m, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 1H), 7,02 - 7,29 (m, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (d, $J = 16,56$ Hz, 1H), 3,68 - 3,81 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 0,82 - 0,98 (m, 1H), 0,48 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 0,37 (d, $J = 5,02$ Hz, 2H).
- 10 Compuestos **348** y **349**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-N⁶-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



- 15 A una solución agitada de ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarboxílico (0,047 g, 0,311 mmol) en tolueno (2,0 ml) se añadió TEA (0,167 ml, 1,195 mmol), seguido de DPPA (0,104 ml, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se le añadió una solución del Intermedio **348I** (0,08 g, 0,239 mmol) en THF (1,0 ml) y se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.
- 20 El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con 1 % de MeOH en CHCl₃) para proporcionar el compuesto racémico. Los isómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa (Columna: Lux cellulose-4 (250 x 4,6) mm, 5 μm, caudal 4 ml/min, Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: 0,2 % de DEA en metanol, contrapresión: 100 bar. Tiempo de retención: 3,84 min. y 8,08 min. respectivamente para los Compuestos **348** y **349**.
- 25 Compuesto **348**: (20 mg, 16 %, sólido de color blanquecino); EM(ES): $m/z = 482$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 - 7,93 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 17,57$ Hz, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 9,29, 3,76$ Hz, 1H), 2,75 - 2,91 (m, 2H), 2,54 - 2,64 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,92 - 1,26 (m, 1H), 0,30 - 0,55 (m, 4H).
- 30 Compuesto **349**: (21 mg, 17 %, sólido de color blanquecino); EM(ES): $m/z = 482$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 - 7,93 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 17,57$ Hz, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 9,29, 3,76$ Hz, 1H), 2,75 - 2,91 (m, 2H), 2,54 - 2,64 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,92 - 1,26 (m, 1H), 0,30 - 0,55 (m, 4H).

35

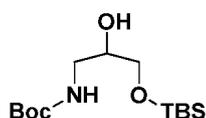
Esquema 57

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

10 El Intermedio anterior se sintetizó de acuerdo con un procedimiento de la literatura de patente notificado en la publicación de EE. UU. n.º 2006/69156 A1 (2006).

15 A una solución de 3-aminopropano-1,2-diol (10,0 g, 110 mmol) en MeOH (407 ml) se añadió Boc_2O (35,9 g, 165 mmol) y TEA (55 ml, 395 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 min, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1A** (20,14 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,61 (s a, 1H), 4,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

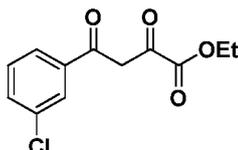
20 Intermedio **A1B**: (3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxipropil) carbamato de *tert*-butilo



25 El Intermedio anterior se sintetizó de acuerdo con un procedimiento de la literatura de patente notificado en la publicación de EE. UU. n.º 2003/187026 A1 (2003).

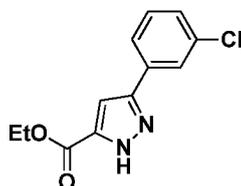
A una solución del Intermedio **A1A** (20,14 g, 105 mmol) en DCM (168 ml) se añadieron TEA (17,62 ml, 126 mmol), TBSCl (18,00 g, 116 mmol) y DMAP (0,515 g, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con un gradiente de 0 a 30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1B** (24,46 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,58 (s a, 1H), 4,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,92 - 0,82 (m, 9H).

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



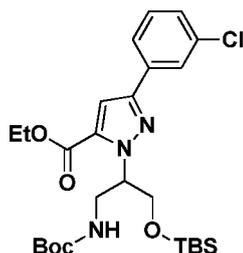
15 A una solución enfriada con hielo de 1-(3-clorofenil)etanonona (16,79 ml, 129 mmol) y oxalato de dietilo (18,05 ml, 136 mmol) en DMF (78,0 ml) se añadió, en porciones durante 30 min, NaH (6,09 g, 155 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 20 min. y entonces a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó a pH ~4-5 con HCl ac. 1 N. La mezcla se diluyó adicionalmente con cantidades copiosas de agua. La capa ac. se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con un 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1C** (27,1 g, 84 %) en forma de un sólido. EM(ES): *m/z* = 277,10 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,43 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

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



30 A una suspensión del Intermedio **A1C** (14,57 g, 57,2 mmol) en EtOH (191 ml) se añadió hidrato de hidrazina (5,57 ml, 57,2 mmol, solución al 64 %) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se volvió homogénea con el tiempo y entonces precipitó un sólido. El precipitado espeso se separó por filtración. La torta de filtro se lavó con un poco de EtOH para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se trató en rotavapor a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Se suspendió en una cantidad mínima de EtOH o MeCN y se retiró por filtración para dar más del producto. El proceso de tratar en rotavapor filtrado a sequedad y de suspender el sólido subsiguiente en EtOH o MeCN se repitió 2-3 veces más para proporcionar más producto de color blanco durante cada ciclo de filtración. El sólido combinado se secó al vacío durante 3 h para proporcionar el Intermedio **A1D** (10,9 g, 76 %). EM(ES): *m/z* = 273 [M+Na]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,91 (s a, 1H), 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

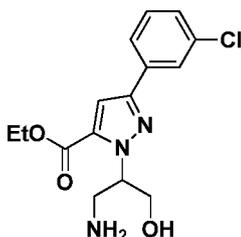
Intermedio **A1E**: 3-(3-Clorofenil)-1-(2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-il)-1 H-pirazol-5-carboxilato de etilo



45 A una suspensión enfriada con hielo del Intermedio **A1D** (7,0 g, 27,9 mmol) y PPh₃ (10,99 g, 41,9 mmol) en THF (112

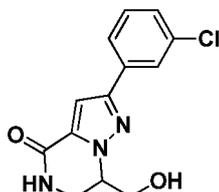
ml) se añadió una solución de DIAD (8,57 ml, 41,9 mmol) en THF (15 ml). Pronto, la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se agitó a esa temperatura durante 30 min, seguido de la adición de una solución del Intermedio **A1B** (10,24 g, 33,5 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó entonces con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1E** (12,5 g, 83 %) en forma de un jarabe espeso. EM(ES): $m/z = 438,1$ [M-Boc]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,54 (s a, 1H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 12H), 0,74 (s, 9H).

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



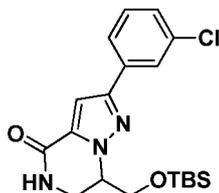
A una solución del Intermedio **A1E** (21 g, 39 mmol) en 1,4-dioxano (156 ml) se añadió una solución de HCl (166 ml, 663 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El precipitado de color blanco que se generó se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con un poco de dioxano. El sólido se secó al vacío durante 16 h para proporcionar el Intermedio **A1F** en forma de una sal de bis HCl (11,9 g, 77 %). EM(ES): $m/z = 324,0$ [M+H]⁺.

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



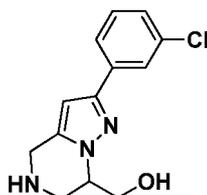
A una suspensión del Intermedio **A1F** (5,23 g, 13,18 mmol) en EtOH (132 ml) se añadió NH₄OH (171 ml, 1318 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Pronto, la mezcla se volvió homogénea y un precipitado de color blanco se formó durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar más producto. El sólido de color blanco combinado se secó durante una noche para proporcionar el Intermedio **A1G** (3,5 g, 96 %). EM(ES): $m/z = 278,0$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (s a, 1H), 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (s a, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,65 (dt, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H).

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



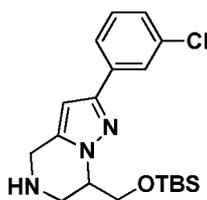
A una solución del Intermedio **A1G** (4,365 g, 15,72 mmol) en DMF (157 ml) se añadió imidazol (1,380 g, 20,28 mmol) y TBSC1 (2,84 g, 18,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mayor parte del DMF se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua para generar un precipitado de color blanco. Este sólido se retiró por filtración y la torta de filtro se secó al vacío durante 4 h para proporcionar el Intermedio **A1H** (5,1 g, 83 %). EM(ES): $m/z = 392,1$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (s a, 1H), 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 9H).

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



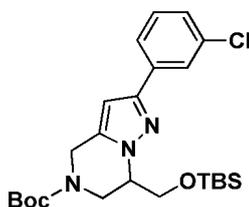
5 A una solución del Intermedio **A1H** (4,945 g, 12,61 mmol) en THF (126 ml) se añadió, gota a gota a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, una solución 1 M de LAH en THF (31,5 ml, 31,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. La LC-MS muestra principalmente material de partida sin reaccionar. Por tanto, se añadió más solución de LAH 1 M en THF (6,31 ml, 6,31 mmol, 0,5 equivalentes) gota a gota a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la MR se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ con una adición secuencial de H_2O (31,5 ml), NaOH (solución ac. al 15 %, 31,5 ml) y H_2O (92 ml). La suspensión se dejó agitar
10 entonces a temperatura ambiente durante ~ 30 min, seguido de la adición de MgSO_4 anhidro. La mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min. y entonces la fase inorgánica se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con THF (150 ml). El filtrado bifásico se concentró a presión reducida para retirar el THF. La capa ac. residual se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio escindido con TBS **A1I** (3,1 g, 93 %) en forma de un
15 sólido pegajoso de color amarillo ligeramente impuro. EM(ES): $m/z = 264,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



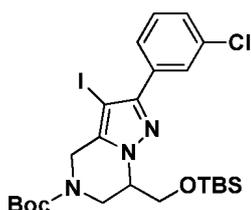
20 A una solución del Intermedio **A1I** (2,37 g, 8,97 mmol) en DCM (90 ml) se añadieron TBSCl (2,57 g, 17,05 mmol), DMAP (0,164 g, 1,346 mmol) y TEA (3,75 ml, 26,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó entonces con una solución saturada de NaHCO_3 ac. y las dos capas se separaron. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre
25 MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 40-65 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1J** (3,194 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. EM(ES): $m/z = 378,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



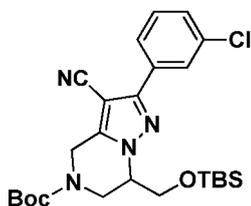
35 A una solución del Intermedio **A1J** (3,194 g, 8,45 mmol) en DCM (85 ml) se añadieron Boc_2O (2,213 g, 10,14 mmol), DMAP (0,103 g, 0,845 mmol) y TEA (3,53 ml, 25,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se dejó inactivar entonces con una solución saturada de NaHCO_3 ac. y las dos capas se separaron. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, sobre
40 MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1K** (3,392 g, 84 %) en forma de un aceite. EM(ES): $m/z = 478,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



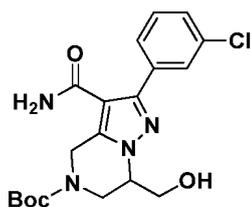
5 A una solución del Intermedio **A1K** (3,392 g, 7,09 mmol) en DCM (37,8 ml) y MeOH (9,46 ml) se añadió NIS (7,66 g, 34,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La solución se concentró entonces a presión reducida para proporcionar un sólido. Se purificó por cromatografía sobre gel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

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



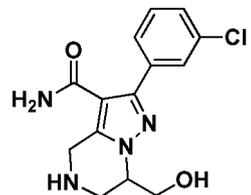
15 A una solución del Intermedio **A1L** (1,0 g, 1,656 mmol) en DMF (16,56 ml) se añadió CuCN (0,371 g, 4,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 120 °C durante 16 h. La fase inorgánica se retiró entonces por filtración y la torta de filtro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

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



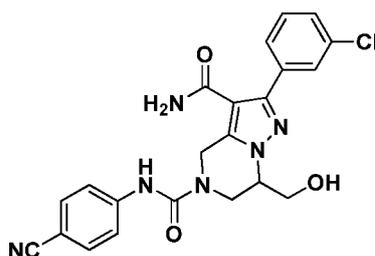
30 A una solución del Intermedio **AIM** (1,4 g, 2,78 mmol) en DMSO (27 ml) se añadió una solución 5 M de KOH ac. (2,78 ml, 13,91 mmol) y H₂O₂ (5,68 ml, 55,7 mmol, 30 % p/v en H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó entonces con una gran cantidad de agua y la fase ac. se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con 100 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio escindido con TBS **A1N** (0,95 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

40 Intermedio **A1O**: 2-(3-Clorofenil)-7-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida



A una solución del Intermedio **A1N** (0,17 g, 0,418 mmol) en DCM (4,18 ml) se añadió TFA (0,644 ml, 8,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron entonces a presión reducida y el residuo se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ ac. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con 35 % de MeOH en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A1O** (0,073 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 307$ [M+H]⁺.

Compuesto **A1** (Referencia): 2-(3-Clorofenil)-N⁶-(4-cianofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



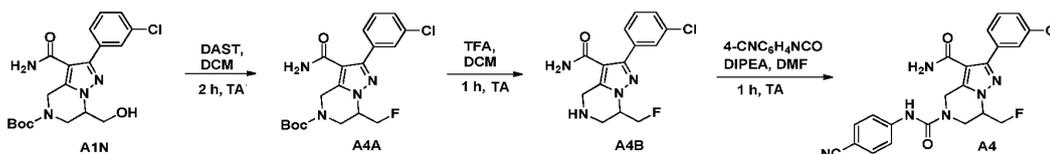
A una solución del Intermedio **A1O** (0,027 g, 0,088 mmol) en DMF (1,76 ml) se añadieron 4-isocianatobenzonitrilo (0,019 g, 0,132 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,264 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se retiró por filtración y el filtrado se purificó por medio de CL/EM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Compuesto **A1** (0,029 g, 70 %). EM(ES): $m/z = 451$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,41 min. y 2,16 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,99 - 4,84 (m, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H).

Los Compuestos descritos en la Tabla 44 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A1** haciendo reaccionar el Intermedio **A1O** con los isocianatos correspondientes.

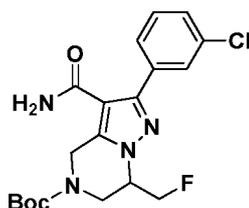
Tabla 44

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A2		N ⁶ -(<i>tert</i> -Butil)-2-(3-clorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	406,10	1,28 2,26	H I

Esquema 58



Intermedio **A4A**: 3-carbamoiil-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



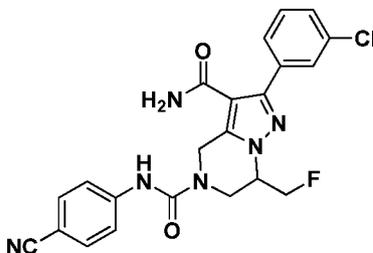
5 A una suspensión del Intermedio **A1N** (0,15 g, 0,369 mmol) en DCM (4,92 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió DAST (0,073 ml, 0,553 mmol). Pronto, la mezcla de reacción se volvió homogénea. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 ac. La capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A4A** (0,054 g, 35,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A4B**: 2-(3-Clorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida, 2 TFA



15 A una solución del Intermedio **A4A** (0,054 g, 0,132 mmol) en DCM (1,321 ml) se añadió TFA (0,102 ml, 1,321 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se secó al vacío para proporcionar el Intermedio **A4B** en forma de la sal de bis TFA (0,071 g, > 99 %). EM(ES): $m/z = 309,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

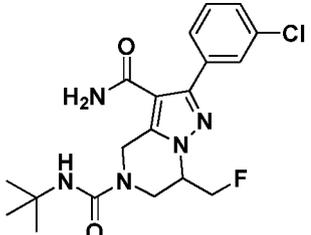
20 Compuesto **A4** (Referencia): 2-(3-Clorofenil)- N^5 -(4-cianofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



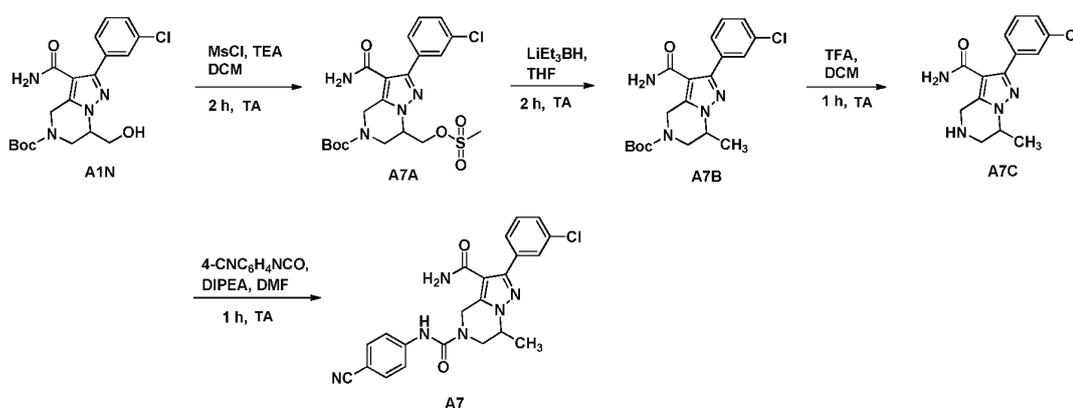
25 A una solución del Intermedio **A4B** (0,035 g, 0,065 mmol) en DMF (0,65 ml) se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (0,019 g, 0,130 mmol) y DIPEA (0,057 ml, 0,326 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se separó por filtración y el filtrado se purificó por medio de CL/EM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Compuesto **A4** (0,017 g, 59 %). EM(ES): $m/z = 453,30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,44 min. y 2,31 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (s a, 1H), 5,08 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,04 - 4,86 (m, 3H), 4,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,18 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 14,0, 6,4$ Hz, 1H).

35 El Compuesto descrito en la Tabla 45 se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A4** haciendo reaccionar el Intermedio **A4B** con el isocianato correspondiente.

Tabla 45

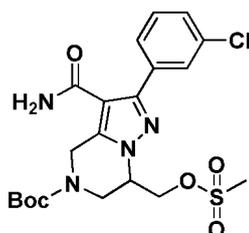
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A5		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-clorofenil)-7-(fluorometil)-5,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	408,08	1,41 2,36	H I

Esquema 60



5

Intermedio **A7A**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-7-(((metilsulfonil)oxi) metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



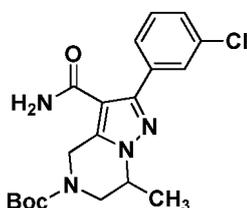
10

A una suspensión enfriada con hielo del Intermedio **A1N** (0,3 g, 0,737 mmol) en DCM (7,37 ml) se añadió TEA (0,123 ml, 0,885 mmol), seguido de una adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,063 ml, 0,811 mmol). La mezcla de reacción homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO_3 ac. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 75 % a 85 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A7A** (0,208 g, 58,2 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 485$ [M+H]⁺.

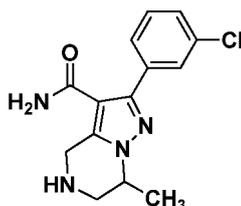
15

20

Intermedio **A7B**: 3-carbamoil-2-(3-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

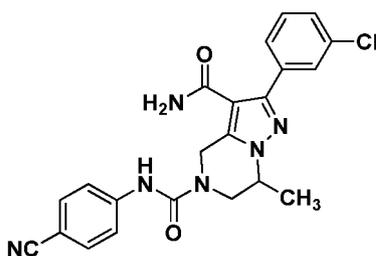


- A una solución del Intermedio **A7A** (0,08 g, 0,165 mmol) en THF (3,30 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, una solución 1 M de LiEt_3BH en THF (1,650 ml, 1,650 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se inactivó entonces cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 25 g, eluyendo con un 50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A7B** (0,053 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 391,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 Intermedio **A7C**: 2-(3-Clorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida, 2 TFA



- 15 El Intermedio **A7C** se sintetizó de forma análoga al Intermedio **A4B** haciendo reaccionar el Intermedio **A7B** con TFA. El Intermedio **A7C** (0,07 g, >99 %) se trató de forma análoga a la sal de bis TFA. EM(ES): $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto **A7** (Referencia): 2-(3-Clorofenil)-N5-(4-cianofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



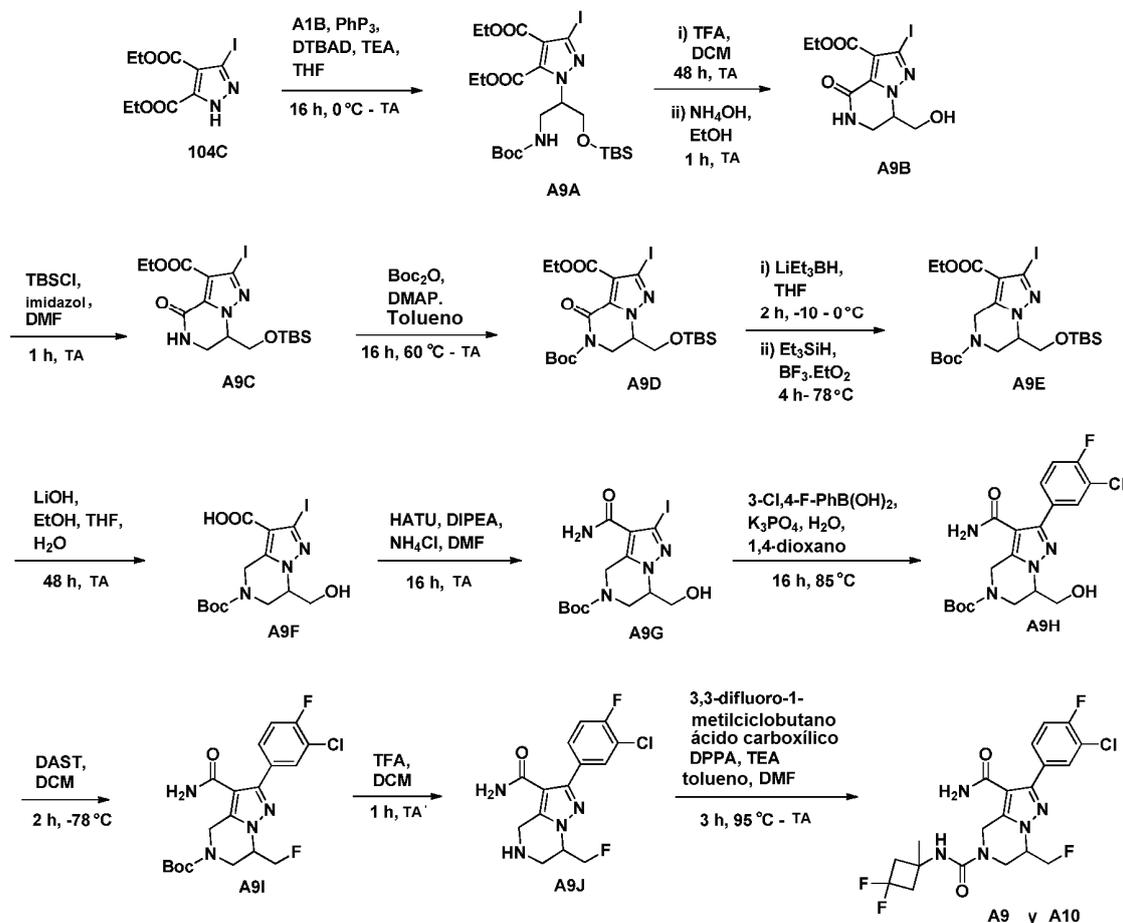
- 20 El Compuesto **A7** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A4** haciendo reaccionar el Intermedio **A7C** con 4-isocianatobenzonitrilo. EM(ES): $m/z = 435,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,48 min. y 2,41 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,38 (s, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 6H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,7, 3,7 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
- 25

- 30 El Compuesto descrito en la Tabla 46 se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A7** haciendo reaccionar el Intermedio **A7C** con el isocianato correspondiente.

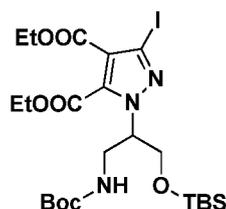
Tabla 46

Ej. N.º	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A8		<i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-clorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	390,0	1,41 2,41	H I

Esquema 61

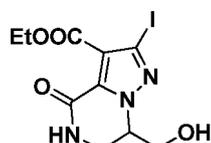


Intermedio **A9A**: 1-(2,2,3,3,11,11-Hexametil-9-oxo-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-il)-3-yodo-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



Una solución del Intermedio **104C** (1,0 g, 2,96 mmol), el Intermedio **A1B** (1,13 g, 3,70 mmol), trifenilfosfina (0,78 g, 2,96 mmol) y TEA (0,41 ml, 2,96 mmol) en THF (14,79 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió DTBAD (0,7 g, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar entonces a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó entonces con agua y EtOAc. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9A** (1,2 g, 65 %) en forma de un sólido. EM(ES): *m/z* = 648,1 [M+Na]⁺.

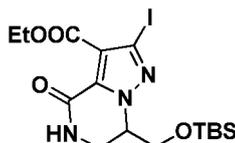
Intermedio **A9B**: 7-(Hidroximetil)-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



A una solución del Intermedio **A9A** (21,5 g, 34,4 mmol) en DCM (344 ml) se añadió TFA (47,7 ml, 619 mmol) y la

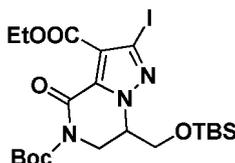
mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Los volátiles se concentraron entonces a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se recogió directamente en EtOH (75 ml) y se le añadió hidróxido de amonio (581 ml, 447 mmol, 30 % ac.). Pronto se generó un precipitado. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido generado se retiró por filtración. La torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de EtOH. El filtrado combinado se evaporó parcialmente a presión reducida para generar más precipitado. Este sólido se combinó con la torta de filtro inicial y se secó al aire para proporcionar el Intermedio **A9B** (18 g, 71,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 365,8$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A9C**: 7-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-yodo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato de etilo



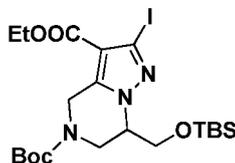
A una solución del Intermedio **A9B** (16,79 g, 46,0 mmol) en DMF (230 ml) se añadió TBSC1 (8,32 g, 55,2 mmol), seguido de imidazol (4,70 g, 69,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (REDISEP® 330 g, eluyendo con un gradiente de 10 a 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9C** (16 g, 72,6 %) en forma de un sólido. EM(ES): $m/z = 479,9$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A9D**: 3-Etil 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-yodo-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo



A una solución del Intermedio **A9C** (11,74 g, 24,49 mmol) en tolueno (188 ml) se añadió DMAP (4,49 g, 36,7 mmol), seguido de Boc_2O (6,41 g, 29,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 1 h y entonces a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se concentró a sequedad para proporcionar un residuo sólido, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (REDISEP® 220 g, eluyendo con un gradiente de 5 a 25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9D** (13,7 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 580,1$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A9E**: 3-etil 7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo

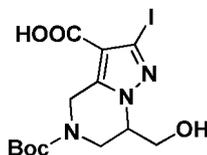


A una solución a -10 °C del Intermedio **A9D** (1,0 g, 1,726 mmol) en THF (4,31 ml), se añadió SUPER-HYDRIDE® (2,07 ml, 2,071 mmol, 1 M en THF) gota a gota durante 30 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se dejó inactivar entonces con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio parcialmente reducido en forma de una espuma. EM(ES): $m/z = 604,15$ $[M+Na]^+$. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución a -78 °C del intermedio anterior en DCM (~8 ml) se añadió trietilsilano (0,85 ml, 5,18 mmol), seguido de $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,65 ml, 5,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Después, se añadieron más trietilsilano (0,852 ml, 5,18 mmol) y $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,656 ml, 5,18 mmol) y la agitación se continuó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 5 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el

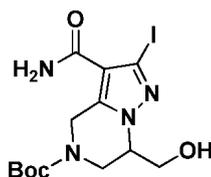
producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9E** (0,42 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 566,15$ $[M+H]^+$.

5 Intermedio **A9F**: Ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-7-(hidroximetil)-2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxílico



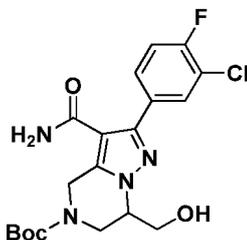
10 A una solución del Intermedio **A9E** (10,0 g, 17,68 mmol) en Etanol (26,8 ml) y THF (53,6 ml) se añadió una suspensión de LiOH (6,05 g, 248 mmol) en agua (17,86 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo ac. se extrajo con Et₂O. La capa de Et₂O se descartó y la capa ac. se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl a pH = 2. Después, se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A9F** (6,87 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco, con la pérdida concomitante del grupo TBS. EM(ES): $m/z = 446,1$ $[M+Na]^+$.

15 Intermedio **A9G**: 3-Carbamoil-7-(hidroximetil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



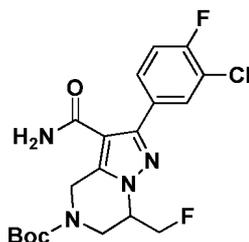
20 A una solución del Intermedio **A9F** (6,87 g, 16,23 mmol) en DMF (27,1 ml) se añadió DIPEA (11,34 ml, 64,9 mmol) y HATU (12,34 g, 32,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de NH₄Cl (3,47 g, 64,9 mmol). La mezcla resultante se continuó agitando entonces a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cantidades copiosas de agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9G** (6,75 g, 98 %) en forma de un sólido. EM(ES): $m/z = 423,1$ $[M+H]^+$.

30 Intermedio **A9H**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



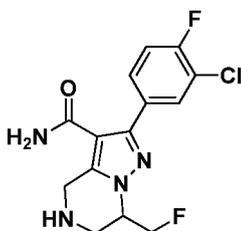
35 A una solución desgasificada del Intermedio **A9G** (5,1 g, 12,08 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (3,16 g, 18,12 mmol) en una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (18,12 ml, 36,2 mmol) y 1,4-dioxano (121 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (0,884 g, 1,208 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 5 min. y después se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 85 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida a casi sequedad, el residuo se repartió entre DCM y agua, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 65 a 90 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9H** (5,08 g, >99 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. EM(ES): $m/z = 425,2$ $[M+H]^+$.

45 Intermedio **A9I**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



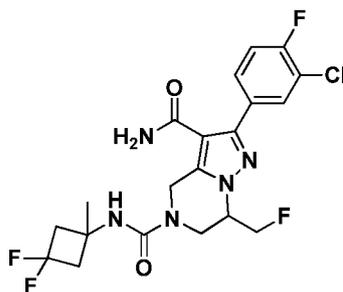
5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del Intermedio **A9H** (1,84 g, 4,33 mmol) en DCM (43,3 ml) se añadió DAST (0,57 ml, 4,33 mmol) gota a gota y entonces la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 , la capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 10 a 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A9I** (0,56 g, 30,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 427,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A9J**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



15 A una solución del Intermedio **A9I** (0,2 g, 0,466 mmol) en DCM (4,66 ml) se añadió TFA (0,72 ml, 9,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con una solución al 5 % de MeOH en DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Intermedio **A9J** (0,15 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(ES): $m/z = 327,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Compuestos **A9** y **A10**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^6 -(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

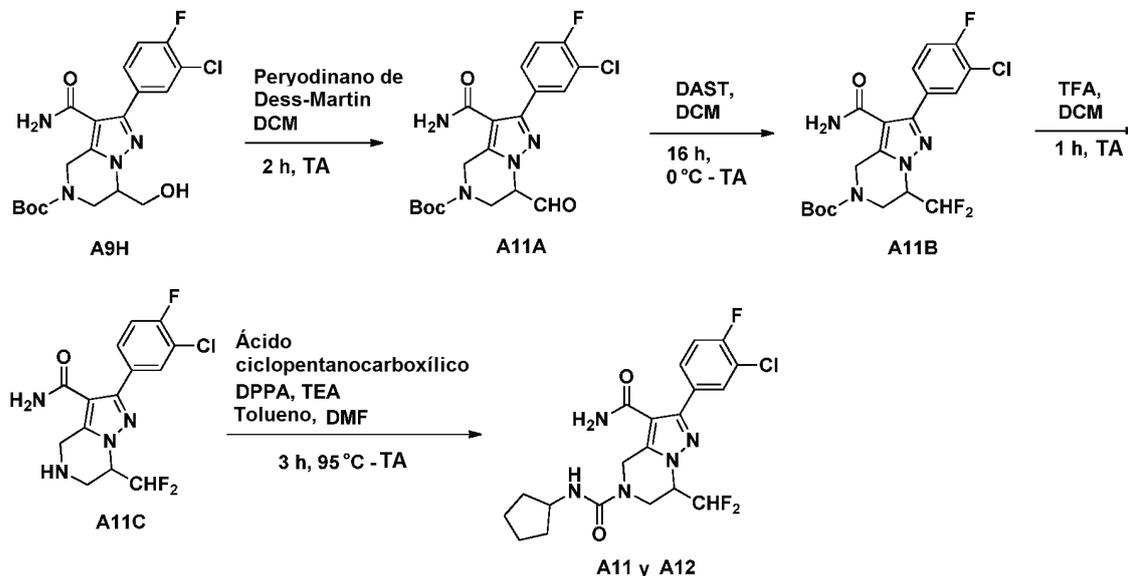


30 A una solución de ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarboxílico (0,029 g, 0,191 mmol) en tolueno (2,040 ml) se añadió TEA (0,085 ml, 0,612 mmol) y fosforazidato de difenilo (0,043 ml, 0,191 mmol). Esta mezcla se calentó en un baño de aceite a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Entonces se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una solución del Intermedio **A9J** (0,05 g, 0,153 mmol) en DMF (1,02 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A9** y **A10**. Los enantiómeros individuales **A9** y **A10** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de $10\text{ }\mu\text{m}$, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 20 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (S) del Compuesto **A9** se eluyó a 7,241 min. (14,3 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 19,7 %) y el isómero (R) de **A10** se eluyó a 14,182 min. (14,9 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 20,5 %). MS: $m/z = 473,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,594 min. y 2,865 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,01 (dd, $J = 9,9, 4,4$ Hz, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 3H),

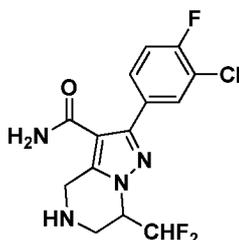
4,58 (s a, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,01 (dd, J = 13,9, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 14,5, 6,4 Hz, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 1,44 (s, 3H).

Esquema 62

5



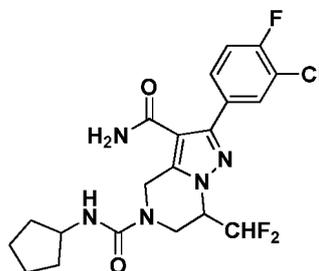
Intermedio **A11C**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



10

El Intermedio **A11C** se sintetizó a partir del Intermedio **A9H** siguiendo la secuencia sintética mostrada en el Esquema 59 para la síntesis del Intermedio **A6C**. EM(ES): $m/z = 345,0$.

15 Compuestos **A11** y **A12**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*^ε-ciclopentil-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



20 La mezcla racémica de **A11** y **A12** se sintetizó de forma análoga a los Compuestos **A9** y **A10** (Esquema 61) haciendo reaccionar el Intermedio **A11C** con ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarboxílico. Los enantiómeros individuales **A11** y **A12** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AS (21 x 250) mm, columna de 10 μm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 22, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 30 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) del Compuesto **A11** se eluyó a 8,523 min. (6,9 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 10,44 %) y el isómero (*R*) de **A12** se eluyó a 10,878 min. (7,2 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 10,89 %). MS: $m/z = 454,5$ [M-H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,55 min. y 2,45 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,89 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,65 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,81

25

(d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,65 (s a, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 4H).

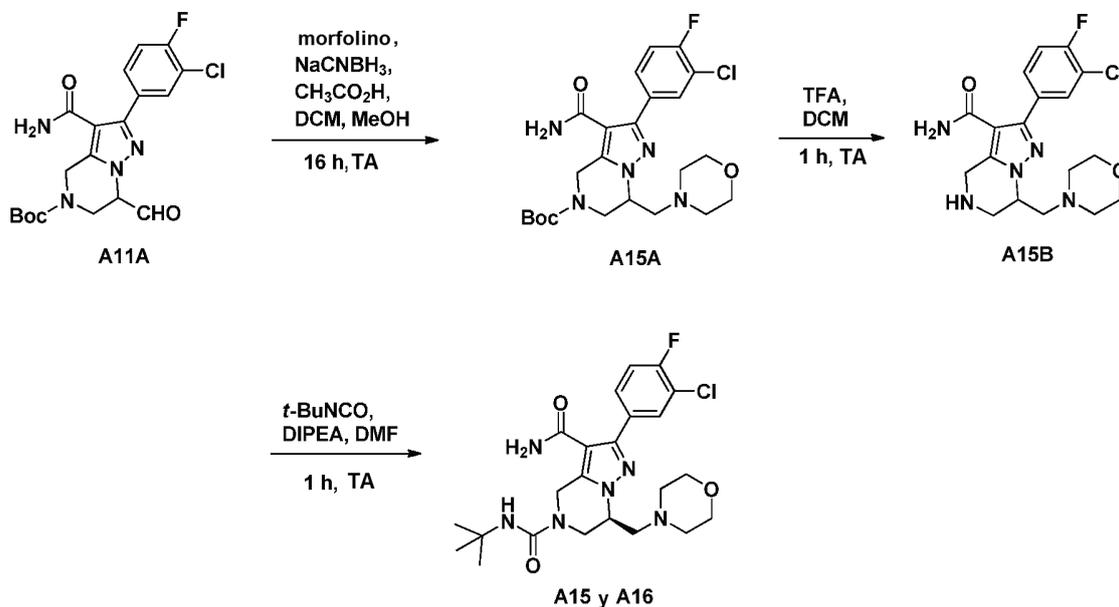
Los Compuestos descritos en la Tabla 47 se sintetizaron de forma análoga a los Compuestos **A11** y **A12** haciendo reaccionar el Intermedio **A11C** con el ácido carboxílico correspondiente.

5

Tabla 47

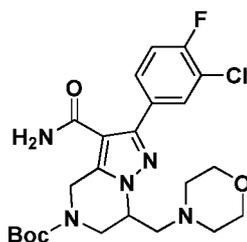
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A13		(S)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁶ -(4,4-difluorociclohexil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	506,5	1,57 2,44	H I
A14		(R)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁶ -(4,4-difluorociclohexil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	506,5	1,63 2,44	H I

Esquema 63



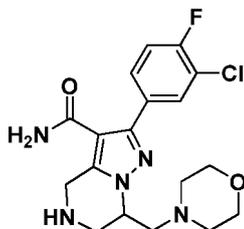
10

Intermedio **A15A**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



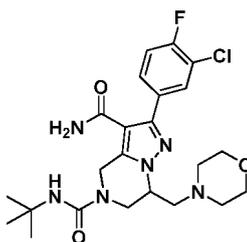
5 A una solución del Intermedio **A11A** (0,17 g, 0,402 mmol) en DCM (5,36 ml) y MeOH (2,68 ml) se añadió morfolina (0,088 ml, 1,005 mmol), seguido de cianoborohidruro sódico (0,076 g, 1,21 mmol) y ácido acético glacial (0,023 ml, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 40 a 60 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A15A** (0,086 g, 43,3 %) en forma de una espuma de color blanquecino. EM(ES): $m/z = 494,1$ [M+H]⁺.

15 Intermedio **A15B**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida, 2 TFA



20 A una solución del Intermedio **A15A** (0,086 g, 0,174 mmol) en DCM (1,74 ml) se añadió TFA (0,134 ml, 1,741 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el Intermedio en bruto **A15B** (0,105 g, >99 %) en forma de la sal de bis TFA. EM(ES): $m/z = 394,0$.

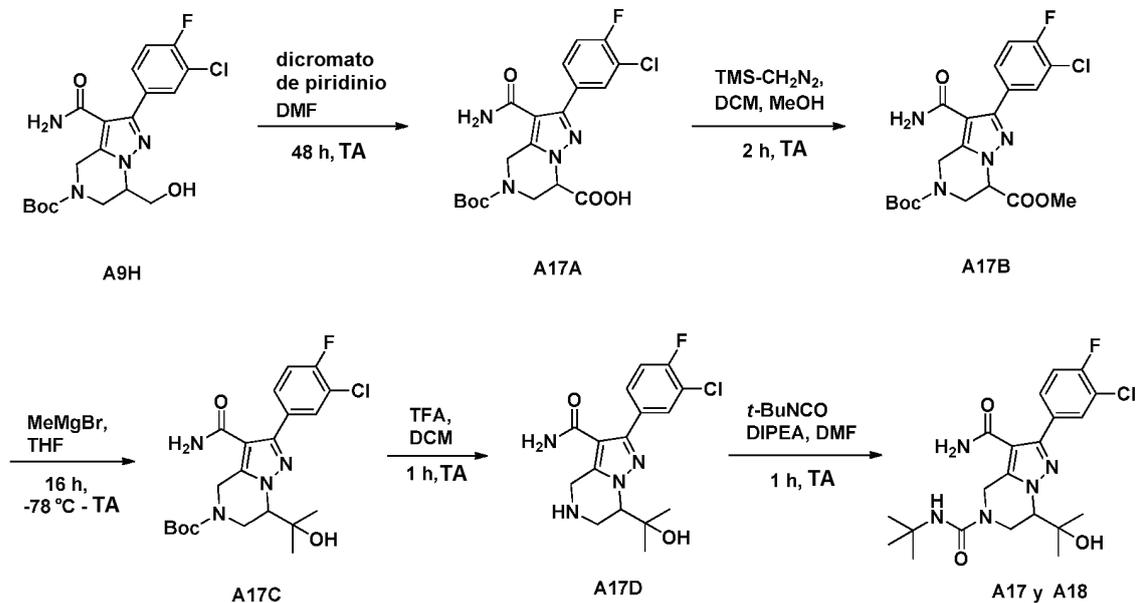
25 Compuestos **A15** y **A16**: N^t-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(morfolinometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



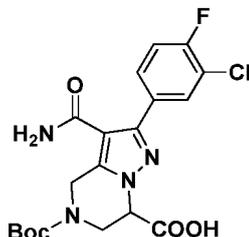
30 Una solución del Intermedio **A15B** (0,054 g, 0,087 mmol), DIPEA (0,091 ml, 0,521 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (0,030 ml, 0,260 mmol) en DMF (0,87 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A15** y **A16**. Los enantiómeros individuales **A15** y **A16** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALCEL® OD (21 x 250) mm, columna de 10 μm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 7, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 53 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) del Compuesto **A15** se eluyó a 42,08 min. (9,1 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 21 %) y el isómero (*R*) de **A16** se eluyó a 35,463 min. (9,5 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 22 %). MS: $m/z = 493,2$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,62 min. y 2,52 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,98 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

40

Esquema 64

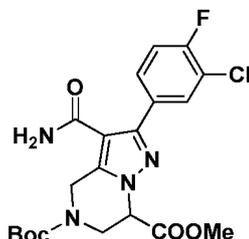


- 5 Intermedio **A17A**: Ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-7-carboxílico



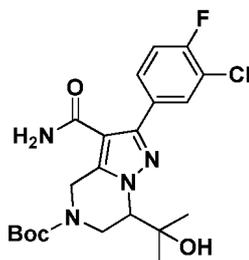
- 10 A una solución del Intermedio **A9H** (2,0 g, 4,71 mmol) en DMF (47,1 ml) se añadió dicromato de piridinio (12,40 g, 33,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluyó entonces con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Intermedio en bruto **A17A** (1,47 g, 71,2 %) en forma de un sólido de color pardo. EM(ES): $m/z = 439,3$ [M+H]⁺.

- 15 Intermedio **A17B**: 7-Metil 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5,7(4*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo



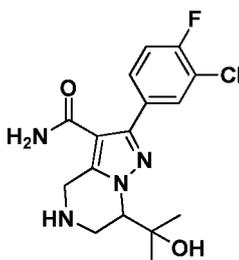
- 20 A una solución del Intermedio en bruto **A17A** (1,47 g, 3,35 mmol) en DCM (16,75 ml) y MeOH (16,75 ml) se añadió TMS-diazometano (5,02 ml, 10,05 mmol, solución 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 45 a 55 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A17B** (0,9 g, 59,4 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. EM(ES): $m/z = 451,3$ [M-H]⁺.

- 25 Intermedio **A17C**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



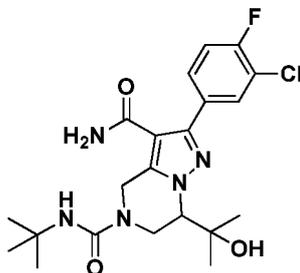
5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del Intermedio **A17B** (0,9 g, 1,990 mmol) en THF (19,90 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3,32 ml, 9,95 mmol, 3 M en hexanos) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar gradualmente temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se inactivó con una solución ac. sat. de NH_4Cl , las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 60 a 70 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A17C** (0,84 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. (ES): $m/z = 453,08$ $[\text{M}-\text{H}]^+$.

15 Intermedio **A17D**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



20 A una solución del Intermedio **A17C** (0,45 g, 0,994 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió TFA (1,53 ml, 19,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 , se extrajo con una solución al 5 % de MeOH en DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Intermedio **A17D** (0,34 g, 96 %) en forma de un sólido. (ES): $m/z = 375,02$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

25 Compuestos **A17** y **A18**: $N^{\text{t}}-(\text{terc-Butil})-2-(3\text{-cloro-4-fluorofenil})-7-(2\text{-hidroxiopropan-2-il})-6,7\text{-dihidropirazolo}[1,5\text{-a}]$ pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



30 Una solución del Intermedio **A17D** (0,05 g, 0,142 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (0,05 ml, 0,425 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol) en DMF (1,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar una mezcla racémica de **A17** y **A18**. Los enantiómeros individuales **A17** y **A18** se separaron por
35 separación SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μm , Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 25 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) del Compuesto **A17** se eluyó a 5,011 min. (10,0 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 16 %) y el isómero (*R*) de **A18** se eluyó a 15,26 min. (12,5 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 19,5 %). MS: $m/z = 452,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,50 min. y 2,49 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m,
40

2H), 3,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 13H), 1,23 (s a, 1H), 0,97 (s, 3H).

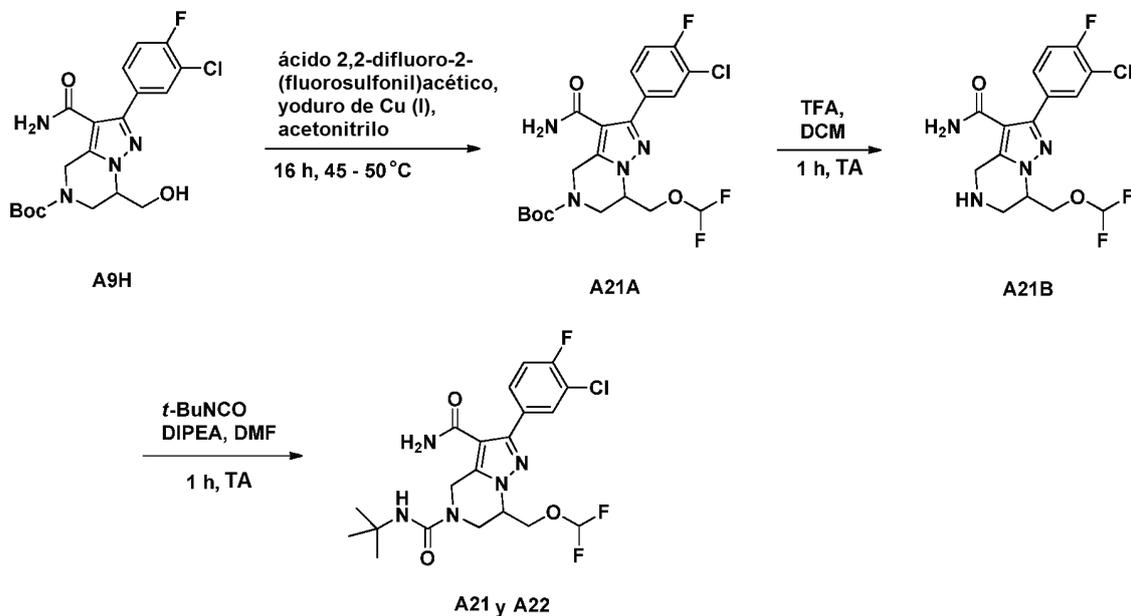
Los Compuestos descritos en la Tabla 48 se sintetizaron de forma análoga a los Compuestos **A17** y **A18** haciendo reaccionar el Intermedio **A17D** con el ácido carboxílico correspondiente.

5

Tabla 48

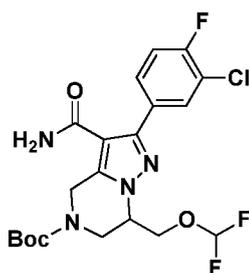
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A19		(S)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluorociclobutil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	486,4	1,40 2,35	H I
A20		(R)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluorociclobutil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	486,4	1,40 2,37	H I

Esquema 65



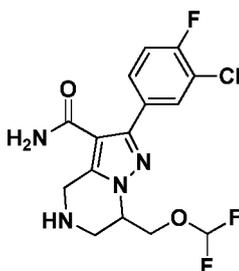
10

Intermedio **A21A**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-((difluorometoxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



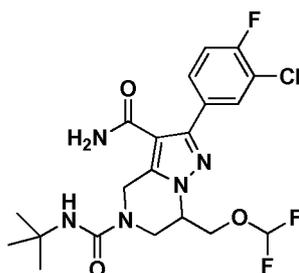
5 A una mezcla desgasificada del Intermedio **A9H** (0,4 g, 0,942 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,054 g, 0,282 mmol) en acetonitrilo (9,42 ml) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (0,117 ml, 1,130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 45-50 °C durante 16 h. Entonces se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g, columna Premium, eluyendo con 35 % de EtOAc en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A21A** (0,06 g, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 475,04$ [M+H]⁺.

Intermedio **A21B**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-((difluorometoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida, 2 TFA



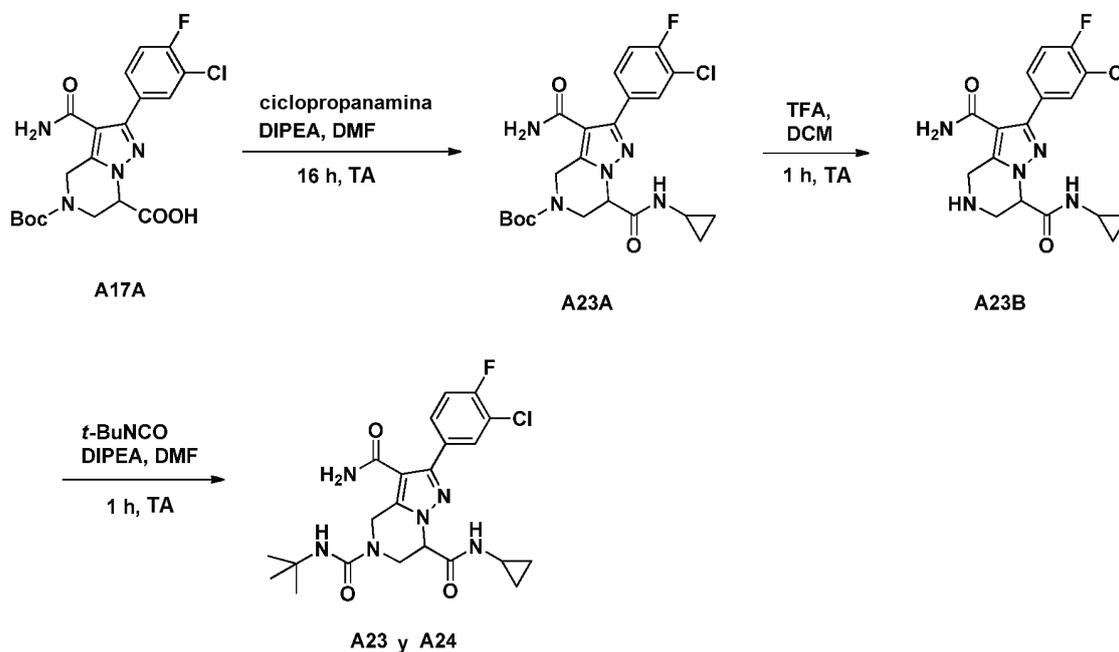
15 A una solución del Intermedio **A21A** (0,06 g, 0,126 mmol) en DCM (1,26 ml) se añadió TFA (0,195 ml, 2,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró a sequedad para obtener el Intermedio en bruto **A21B** (0,075 g, >99 %) en forma de la sal de bis TFA. EM(ES): $m/z = 375,0$ [M+H]⁺.

20 Compuestos **A21** y **A22**: N⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-((difluorometoxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

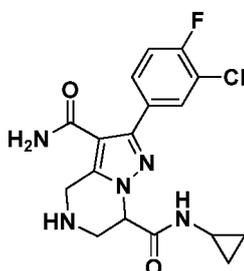


25 Una solución del Intermedio **A21B** (0,076 g, 0,126 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (0,043 ml, 0,38 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,756 mmol) en DMF (1,26 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A21** y **A22**. Los enantiómeros individuales **A21** y **A22** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 85 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) del Compuesto **A21** se eluyó a 40,51 min. (2,6 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 5,1 %) y el isómero (*R*) de **A22** se eluyó a 54,09 min. (2,9 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 5,7 %). MS: $m/z = 474,3$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,71 min. y 2,54 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 14,1,3,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 10H).

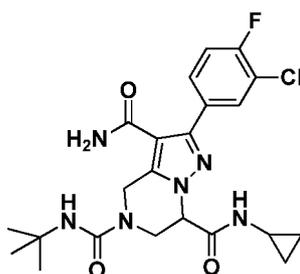
Esquema 66



- 5 Intermedio **A23B**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁷-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,7-dicarboxamida, 2 TFA



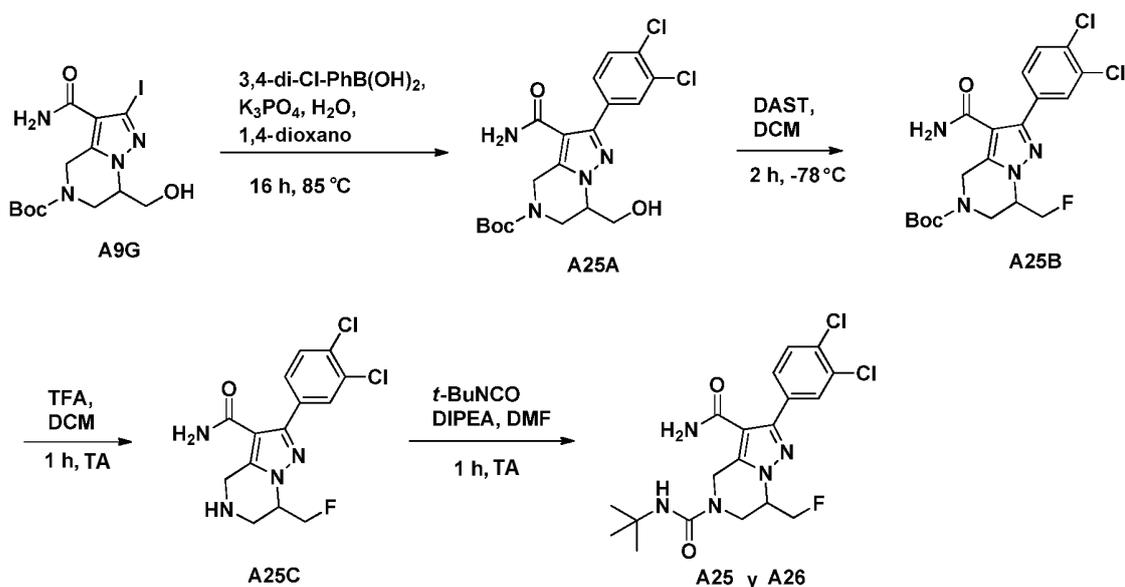
- 10 Una solución del Intermedio **A17A** (0,103 g, 0,235 mmol), ciclopropanamina (0,033 ml, 0,469 mmol), HATU (0,178 g, 0,469 mmol) y DIPEA (0,164 ml, 0,939 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la amida intermedia **A23A**. (ES): $m/z = 478,1$ [M+H]⁺. Se sometió a la desprotección del grupo Boc sin purificación.
- 15 A una solución de la ciclopropilamida intermedia **A23A** en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,362 ml, 4,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el Intermedio en bruto **A23B** (0,14 g, >99 %) en forma de la sal de bis TFA. EM(ES): $m/z = 378,0$ [M+H]⁺.
- 20 Compuestos **A23** y **A24**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*⁷-ciclopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5,7(4*H*)-tricarboxamida



- 25 Una solución del Intermedio **A23B** (0,06 g, 0,099 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (0,034 ml, 0,297 mmol) y DIPEA

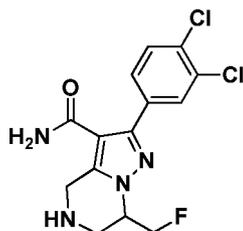
(0,104 ml, 0,594 mmol) en DMF (0,990 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A23** y **A24**. Los enantiómeros individuales **A23** y **A24** se separaron por separación SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 µm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 25 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (S) del Compuesto **A23** se eluyó a 7,651 min. (2,0 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 4,7 %) y el isómero (R) de **A24** se eluyó a 14,88 min. (1,8 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 3,8 %). EM(ES): $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,57 min. y 2,30 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,45 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,00 (dd, $J = 14,1, 5,7$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 14,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 11H).

Esquema 67



15

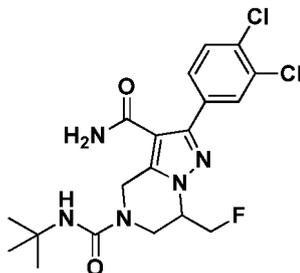
Intermedio **A25C**: 2-(3,4-Diclorofenil)-7-(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina-3-carboxamida



20

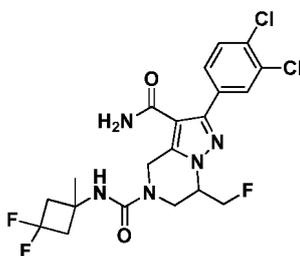
El Intermedio **A25C** se sintetizó de forma análoga al Intermedio **A9J** mediante el acoplamiento, en primer lugar, del Intermedio **A9G** con ácido 3,4-diclorofenilborónico, seguido de la secuencia sintética descrita en el Esquema 61. EM(ES): $m/z = 343,1$ $[M+H]^+$.

25 Compuestos **A25** y **A26**: N^5 -(4-Cianofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



Una solución del Intermedio **A25C** (0,05 g, 0,146 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (0,050 ml, 0,437 mmol) y DIPEA (0,089 ml, 0,510 mmol) en DMF (2,91 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A25** y **A26**. Los enantiómeros individuales **A25** y **A26** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® IA (30 x 250) mm, columna de 5 µm, caudal 70,0 ml/min durante 16 min.; fase móvil: 40 % de MeOH en CO₂. Temperatura: 35 °C, UV controlado a 265 nm, Contrapresión: 150 bar. El isómero (S) del Compuesto **A25** se eluyó a 9,23 min. (9,0 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 14 %) y el isómero (R) de **A26** se eluyó a 12,89 min. (8,3 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 13 %). EM(ES): $m/z = 442,3$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,61 min. y 2,57 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,41 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,03 (dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 9,7, 4,2$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 17,2$ Hz, 2H), 4,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,02 (dd, $J = 14,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,8, 7,2$ Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

Compuestos **A27** y **A28**: 2-(3,4-Diclorofenil)-N⁶-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



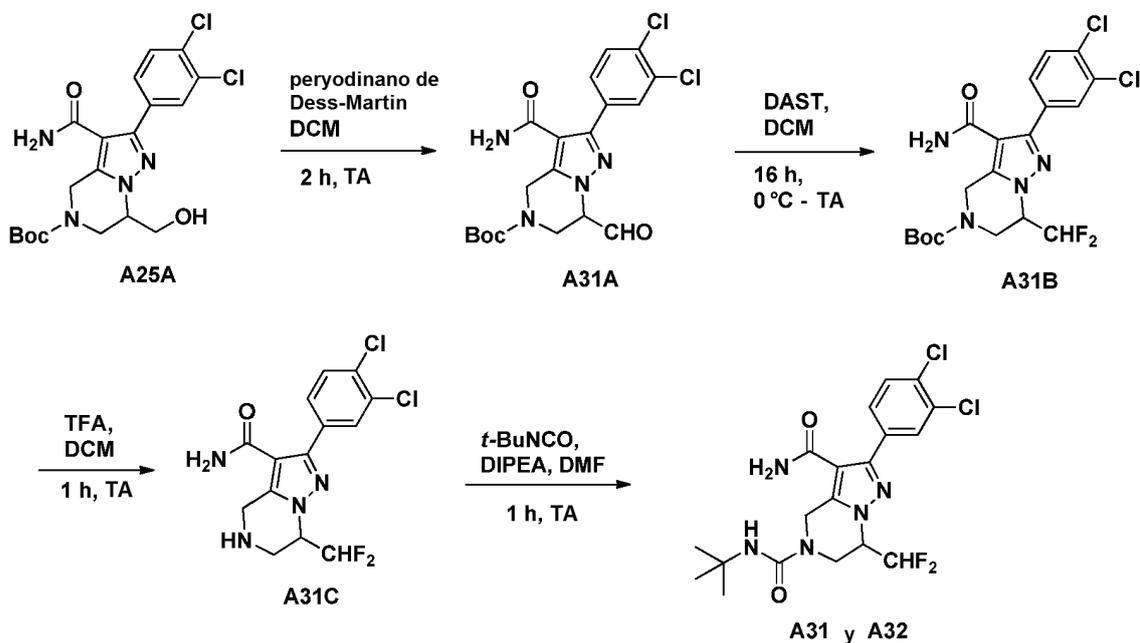
Una mezcla racémica de los Compuestos **A27** y **A28** se sintetizó de forma análoga a los Compuestos **A9** y **A10** (Esquema 61) haciendo reaccionar el Intermedio **A25C** con ácido 3,3-difluoro-1-metilciclobutanocarboxílico. Los enantiómeros individuales **A27** y **A28** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 µm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 20, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 20 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (S) del Compuesto **A27** se eluyó a 8,853 min. (5,5 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 11,3 %) y el isómero (R) de **A28** se eluyó a 10,996 min. (6,4 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 13,2 %). EM(ES): $m/z = 489,9$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,717 min. y 3,017 min. (H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,43 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,02 (dd, $J = 9,7, 4,6$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 10,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 3H), 4,59 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,01 (dd, $J = 14,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

Los Compuestos descritos en la Tabla 49 se sintetizaron de forma análoga a los Compuestos **A27** y **A28** haciendo reaccionar el Intermedio **A25C** con el ácido carboxílico correspondiente.

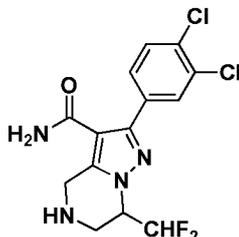
Tabla 49

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A29		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	476,4	1,55 2,44	H I
A30		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-N ⁶ -(3,3-difluorociclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	476,3	1,57 2,46	H I

Esquema 68

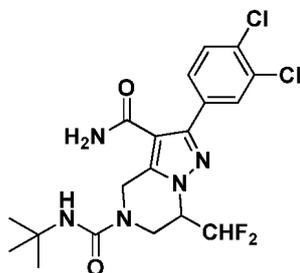


5 Intermedio **A31C**: 2-(3,4-Diclorofenil)-7-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



10 El Intermedio **A31C** se sintetizó a partir del Intermedio **A25A** usando una secuencia de síntesis análoga a la preparación del Intermedio **A6C** (Esquema 59). EM(ES): $m/z = 361,2$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A31** y **A32**: *N*^t-(*tert*-Butil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

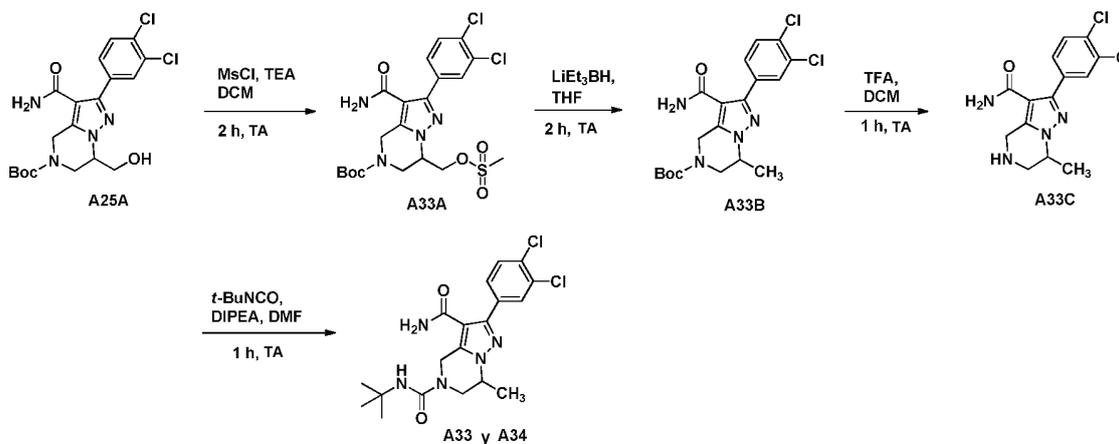


15 La mezcla racémica de los Compuestos **A31** y **A32** se sintetizó de forma análoga a los Compuestos **A15** y **A16** haciendo reaccionar el Intermedio **A31C** con 2-isocianato-2-metilpropano. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A31** y **A32**. Los enantiómeros individuales **A31** y **A32** se separaron por separación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μm , Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 15, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 120 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) de **A31** se eluyó a 12,428 min. (0,8 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 1,1 %) y el isómero (*R*) de **A32** se eluyó a 21,622 min. (1,1 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 1,6 %). EM(ES): $m/z = 460,4$ $[M+H]^+$. Tiempo de ret. de HPLC 1,62 min. y 2,68 min. (Métodos H e I respectivamente).

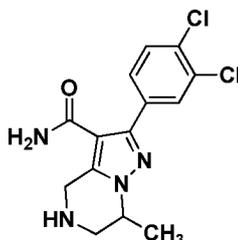
20

25

Esquema 69

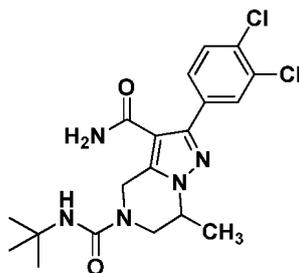


5 Intermedio **A33C**: 2-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



10 El Intermedio **A33C** se sintetizó a partir del Intermedio **A25A** usando una secuencia de síntesis análoga a la preparación del Intermedio **A7C** (Esquema 60). EM(ES): $m/z = 325,1$ $[M+H]^+$.

Compuestos **A33** y **A34**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



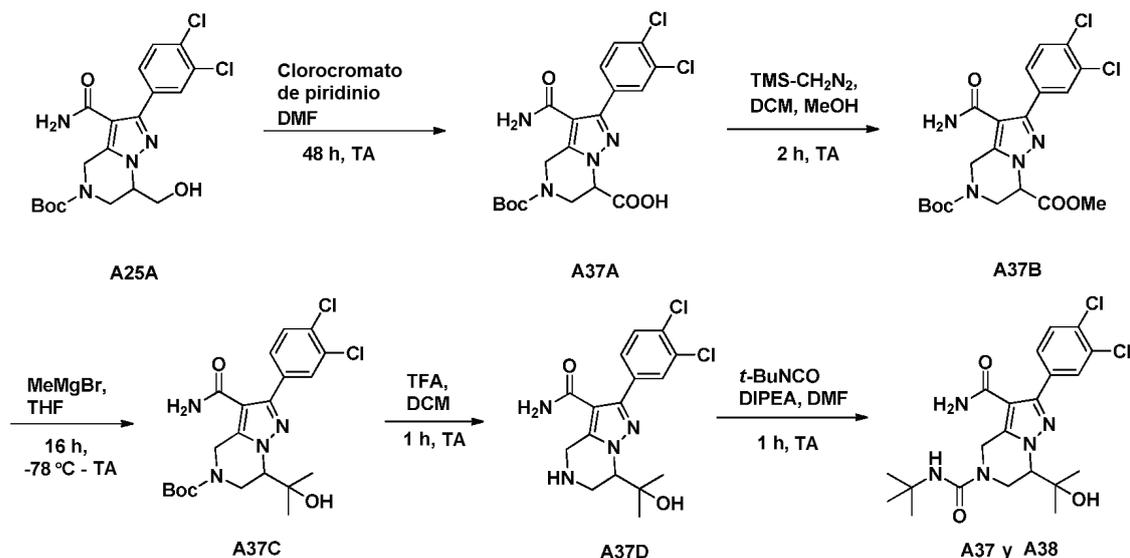
15 Una solución del Intermedio **A33C** (0,05 g, 0,154 mmol), 2-isocianato-2-metilpropano (0,045 ml, 0,384 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,461 mmol) en DMF (1,54 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de **A33** y **A34**. Los enantiómeros individuales **A33** y **A34** se separaron por purificación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μ m, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 5,0, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 70 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (*S*) del Compuesto **A33** se eluyó a 44,01 min. (14,2 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 21,8 %) y el isómero (*R*) de **A34** se eluyó a 33,14 min. (14,6 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 22,4 %). EM(ES): $m/z = 424,3$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,64 min. y 2,61 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 (s, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,79 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,95 (dd, $J = 13,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 13,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

30 Los Compuestos descritos en la Tabla 50 se sintetizaron de forma análoga a **A33** y **A34** haciendo reaccionar el Intermedio **A33C** con el ácido carboxílico correspondiente.

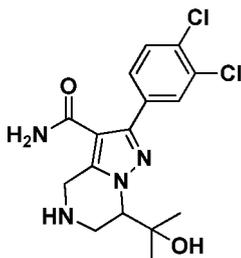
Tabla 50

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Método sintético	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A3 5		(R)-2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluorociclobutil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3(4H)-dicarboxamida	D	458,4	1,57, 2,52	H I
A3 6		(S)-2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(3,3-difluorociclobutil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3(4H)-dicarboxamida	D	458,4	1,57, 2,52	H I

Esquema 70

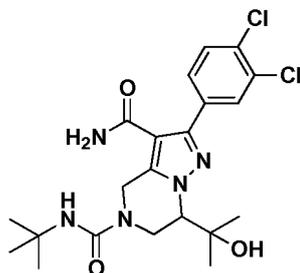


5 Intermedio **A37D**: 2-(3,4-Diclorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida



10 El Intermedio **A37D** se sintetizó a partir del Intermedio **A25A** mediante el uso de una secuencia de síntesis análoga a la preparación del Intermedio **A17D** (Esquema 64). EM(ES): $m/z = 369,1$ $[M+H]^+$.

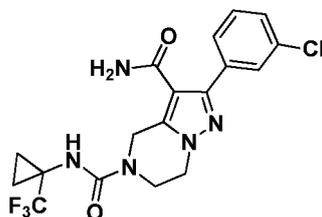
Compuestos **A37** y **A38**: *N*⁵-(*terc*-Butil)-2-(3,4-diclorofenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



15 La mezcla racémica de los Compuestos **A37** y **A38** se sintetizó de forma análoga a los Compuestos **A17** y **A18** (Esquema 64) haciendo reaccionar el Intermedio **A37D** con 2-isocianato-2-metilpropano. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar una mezcla racémica de los Compuestos **A37** y **A38**. Los enantiómeros individuales **A37** y **A38** se separaron por separación de SFC quiral usando una columna preparativa CHIRALPAK® AD (21 x 250) mm, columna de 10 μm, Disolvente A: 0,1 % de dietilamina en heptano, Disolvente B: 100 % de EtOH, % inicial de B: 30, isocrático, caudal 15,0 ml/min durante 25 min. UV controlado a 254 nm. El isómero (S) del Compuesto **A37** se eluyó a 5,078 min. (10,5 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 16,6 %) y el isómero (R) de **A38** se eluyó a 16,331 min. (13,4 mg, 100 % de ee, Rendimiento = 21,1 %). EM(ES): $m/z = 468,3$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,61 min. y 2,60 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,82 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 12H), 0,96 (s, 3H).

Compuesto **A40**: 2-(3-Clorofenil)-*N*⁵-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-

dicarboxamida



- 5 A una solución de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (22,60 mg, 0,181 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadieron TEA (0,063 ml, 0,452 mmol) y trifosgeno (20,11 mg, 0,068 mmol) en THF (2 ml). La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min. Entonces se añadió una solución del Intermedio **156E** en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el Compuesto **A40** (29 mg, 75 %). EM(ES): $m/z = 547$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,23 min. y 2,16 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,04 (s a, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,93 - 0,88 (m, 2H).
- 10
- 15 Los Compuestos descritos en la Tabla 51 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A40** usando el Intermedio **156E** y las aminas correspondientes.

Tabla 51

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A41		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1,3-difluoro-2-(fluorometil)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	430,1	1,44 2,12	H I
A42		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1-metilciclopropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	374,2	1,50 2,23	H I
A43		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1-cianociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	399,2	1,43 2,15	H I
A44		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -(1-metilciclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	387,1	1,54 2,42	H I

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A45		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(1-cianociclopropil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	385,2	1,03 1,87	H I
A46		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	392,5	1,05 2,01	H I
A47		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	406,3	1,49 2,28	H I

Los Compuestos descritos en la Tabla 52 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A40** usando el Intermedio **185B** y las aminas correspondientes.

5

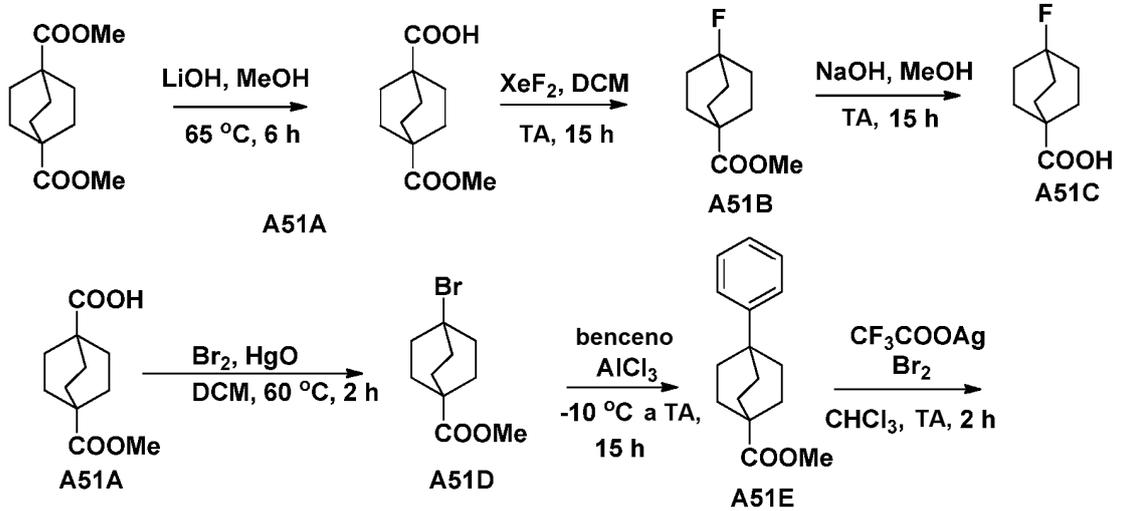
Tabla 52

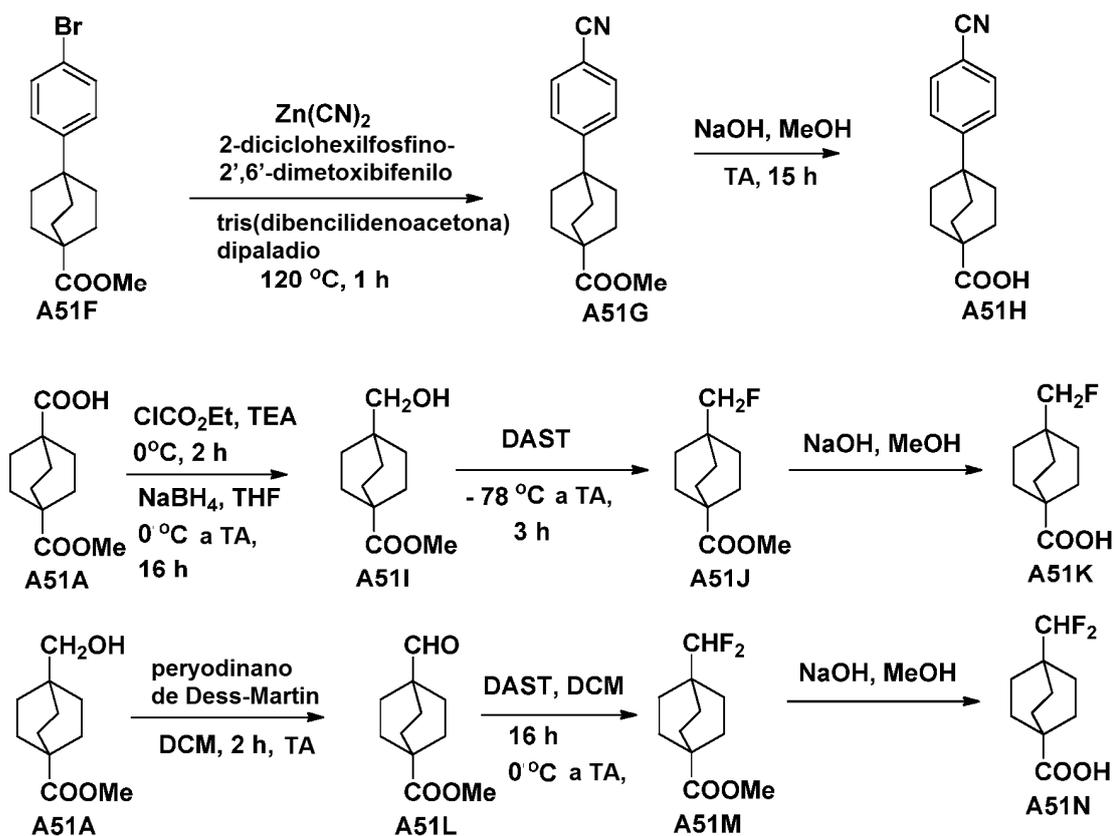
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A48		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	410,1	1,18 2,10	H I

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A49		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(1,3-difluoro-2-(fluorometil)propan-2-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	448,1	1,39 2,17	H I
A50		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(1-cianociclopropil)-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	479,1	1,56 2,36	H I

Esquema 72





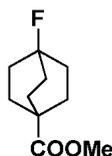
Intermedio **A51A**: Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



5

A una solución de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (0,92 g, 4,07 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió LiOH (0,102 g, 4,27 mmol) en agua (4 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 h. Entonces se enfrió a TA y se concentró. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH ~2. El sólido (supuesto un diácido de producto secundario) se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A51A** en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): *m/z* = 213 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,11 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 12H).

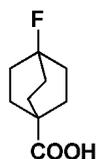
15 Intermedio **A51B**: 4-Fluorobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



20

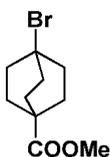
A una suspensión del Intermedio **A51A** (227 mg, 1,070 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió difluoroxenón (272 mg, 1,604 mmol). La suspensión se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 0 - 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51B** (80 mg, 40,2 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 3,66 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 6H), 1,90 - 1,79 (m, 6H).

Intermedio **A51C**: Ácido 4-fluorobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



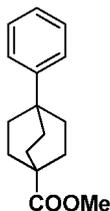
- 5 A una solución del Intermedio **A51B** (80 mg, 0,430 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió una solución 1 M de NaOH (1 ml, 1,00 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH ~2, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A51C** (66 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ
- 10 ppm 2,10 - 1,95 (m, 6H), 1,90 - 1,78 (m, 6H).

Intermedio **A51D**: 4-Bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



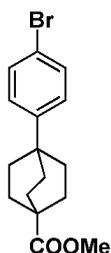
- 15 A una solución del Intermedio **A51A** (1,5 g, 7,07 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió óxido de mercurio (II) (2,60 g, 12,01 mmol). La suspensión se calentó en condiciones de reflujo. A la mezcla de reacción se añadió una solución de bromo (0,473 ml, 9,19 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) gota a gota en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h y se enfrió a TA. Se pasó a través de una capa de CELITE®, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 0 - 30 % de EtOAc en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51D** (1,2 g, 68,7 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,65 (s, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 6H), 2,04 - 1,90 (m, 6H).

25 Intermedio **A51E**: 4-Fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



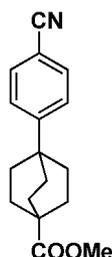
- 30 A una suspensión de tricloruro de aluminio (809 mg, 6,07 mmol) en benceno (4 ml, 1,214 mmol) a -10 °C se añadió una solución del Intermedio **A51D** (300 mg, 1,214 mmol) en benceno (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó durante una noche. Se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A51E** (250 mg, 84 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): *m/z* = 245 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (s, 3H), 2,07 - 1,80 (m, 12H).
- 35

Intermedio **A51F**: 4-(4-Bromofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



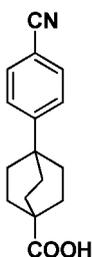
5 A una suspensión del Intermedio **A51E** (330 mg, 1,351 mmol) y trifluoroacetato de plata (350 mg, 1,585 mmol) en CHCl_3 (15 ml) se añadió Br_2 (0,073 ml, 1,418 mmol) en CHCl_3 (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de CELITE® y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 0 - 30 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51F** (310 mg, 71 %). EM(ES): $m/z = 323$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,46 - 7,35 (m, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 6H), 1,89 - 1,78 (m, 6H).

10 Intermedio **A51G**: 4-(4-Cianofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



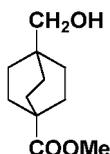
15 A un vial de microondas se añadieron el Intermedio **A51F** (101 mg, 0,312 mmol), dicianocinc (55,0 mg, 0,469 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (25,7 mg, 0,062 mmol), DMF (3 ml) y dos gotas de agua. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción durante 2 min. A esta mezcla se añadió tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (O) (28,6 mg, 0,031 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante otros 2 min. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 0 - 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51G** (70 mg, 83 %). EM(ES): $m/z = 270$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,68 - 7,54 (m, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,48 - 7,36 (m, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,00 - 1,82 (m, 12H).

25 Intermedio **A51H**: Ácido 4-(4-cianofenil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



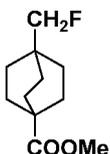
30 El Intermedio **A51H** se preparó de forma análoga al Intermedio **A51C** haciendo reaccionar el Intermedio **A51G** con hidróxido sódico. (ES): $m/z = 247$ $[\text{M}-\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,59 min.

Intermedio **A51I**: 4-(Hidroximetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



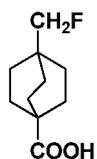
5 A una solución del Intermedio **A51A** (1,0531 g, 4,96 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadieron TEA (1,729 ml, 12,40 mmol) y carbonocloridato de etilo (1,131 g, 10,42 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió una suspensión (sal de HCl de Et₃N). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con THF. El filtrado se añadió a una suspensión de borohidruro sódico (0,751 g, 19,85 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 10 - 50 % de EtOAc en hexano).
 10 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51I** (0,9 g, 91 %). (ES): *m/z* = 199 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,66 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 6H), 1,52 - 1,41 (m, 6H).

15 Intermedio **A51J**: 4-(Fluorometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



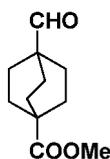
20 A una solución del Intermedio **A51I** (306 mg, 1,543 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió DAST (0,245 ml, 1,852 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 10 - 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51J** (130 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,66 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 4H), 1,94 - 1,22 (m, 10H).
 25

Intermedio **A51K**: Ácido 4-(fluorometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



30 A una solución del Intermedio **A51J** (70 mg, 0,353 mmol) en MeOH se añadió una solución 1 M de NaOH (1 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se concentró. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N a pH ~2 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A51K** en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,45 - 1,46 (m, 14H).
 35

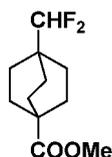
Intermedio **A51L**: 4-Formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



40 A una solución del Intermedio **A51I** (540 mg, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1502 mg, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a

0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 10 - 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51L** (400 mg, 74,8 %). (ES): *m/z* = 199 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,48 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,94 - 1,78 (m, 6H), 1,78 - 1,61 (m, 6H).

Intermedio **A51M**: 4-(Difluorometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



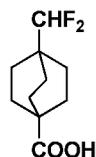
10

A una solución del Intermedio **A51 I** (400 mg, 2,038 mmol) a 0 °C en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió DAST (0,673 ml, 5,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 0 - 20 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51M** (280 mg, 62,9 %). EM(ES): *m/z* = 199 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,54 -5,26 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 6H), 1,65 - 1,50 (m, 6H).

15

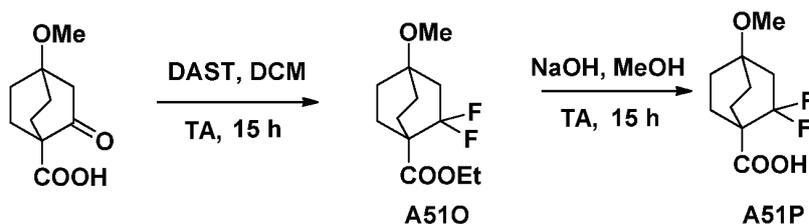
20

Intermedio **A51N**: Ácido 4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



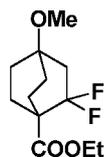
25 El Intermedio **A51N** se preparó de forma análoga al Intermedio **A51C** haciendo reaccionar el Intermedio **A51M** con hidróxido sódico. (ES): *m/z* = 205 [M+H]⁺

Esquema 73



30

Intermedio **A51O**: 2,2-Difluoro-4-metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo



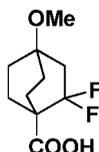
35

Se añadió DEOXO-FLUOR® (1,956 ml, 10,61 mmol) puro a una solución fría (0 °C) de 4-metoxi-3-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (1 g, 4,42 mmol) en CH₂Cl₂, seguido de la adición de tres gotas de EtOH (0,077 ml, 1,326 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y entonces calor a 60 °C durante una noche. Se añadió más DEOXO-FLUOR® (1,956 ml, 10,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante otras 16 h. Se inactivó cuidadosamente con una solución de NaHCO₃ a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo

40

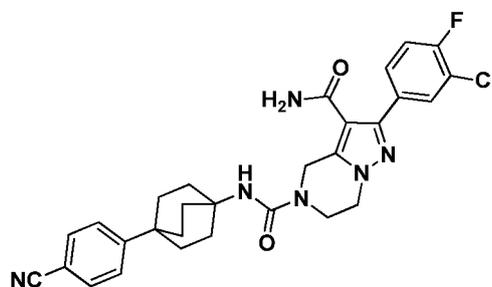
se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 10 - 55 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A51T** (600 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,30 - 4,13 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,32 - 1,20 (m, 15H).

5 Intermedio **A51P**: Ácido 2,2-difluoro-4-metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



10 El Intermedio **A51P** se preparó de forma análoga al Intermedio **A51C** haciendo reaccionar el Intermedio **A51O** con hidróxido sódico. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,22 (s, 3H), 2,32 - 1,20 (m, 15H).

Compuesto **A51**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(4-(4-cianofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



15 A una solución del Intermedio **A51K** (45 mg, 0,176 mmol) en tolueno (6 ml) se añadieron TEA (0,11 ml, 0,75 mmol) y fosforazidato de difenilo (73 mg, 0,265 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y se enfrió a TA. Una solución de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (25 mg, 0,085 mmol) en DMF (1 ml) se añadió entonces a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el Compuesto **A51** (24,5 mg, 54,7 %). EM(ES): *m/z* = 547 [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,83 min. y 2,76 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,21 (s a, 25 1H), 4,69 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 6H), 1,91 - 1,79 (m, 6H).

Los Compuestos descritos en la Tabla 53 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A51** usando 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida y los ácidos correspondientes.

30

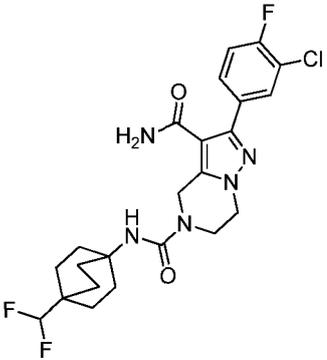
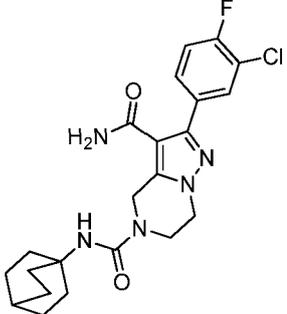
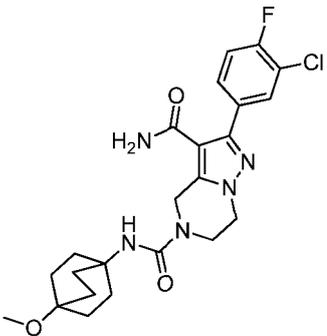
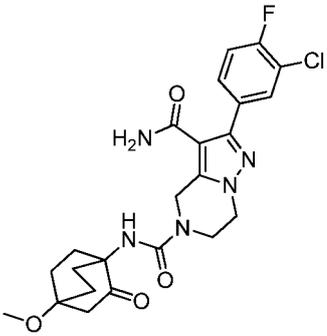
Tabla 53

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A52		2-(3-Fluorofenil)-N ⁵ -(4-(4-fluorofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	6,7-(4H)-540,4	1,93 2,91	H I

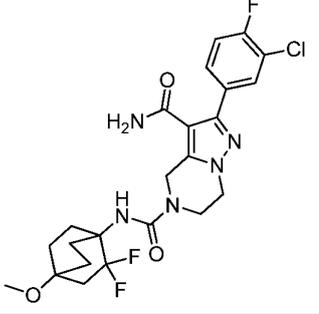
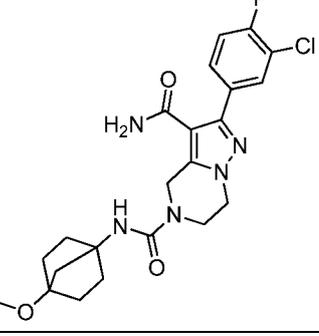
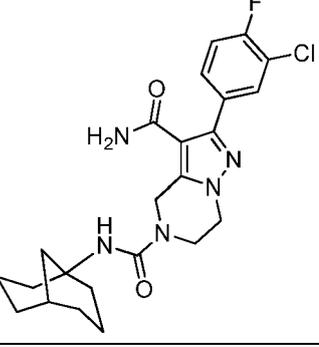
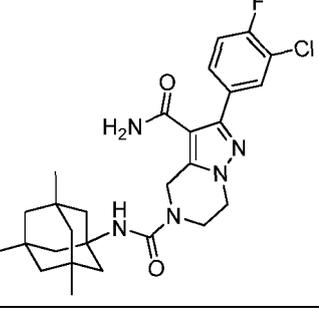
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A53		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-fenilbiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	522,5	2,90 1,92	H I
A54		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	464,3	1,49 2,45	H I
A55		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(hidroximetil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	475,9	1,28 2,46	H I
A56		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-(fluorometil) biciclo [2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	478,3	1,49 2,50	H I
A57		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-	496,3	1,58	H

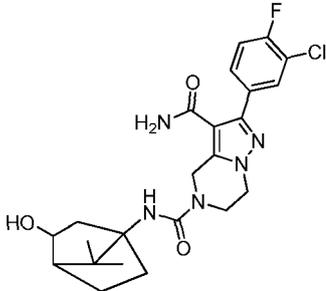
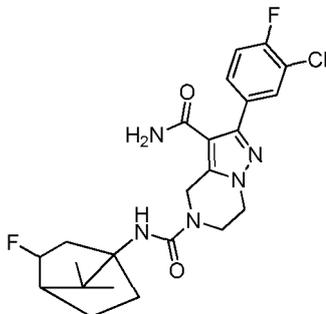
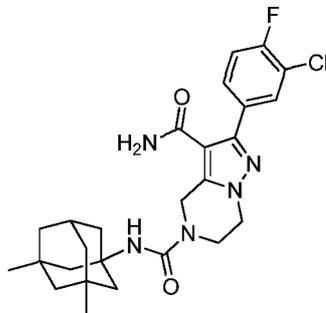
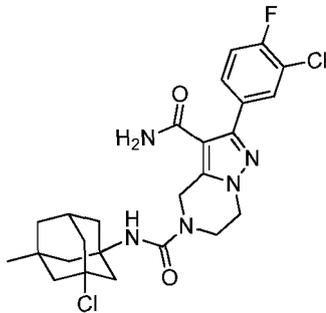
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		(difluorometil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida		2,55	I
A58		N ⁵ -(Biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	446,3	1,80 2,61	H I
A59		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	476,3	1,48 2,12	H I
A60		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-metoxi-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	490,3	1,20 2,11	H I
A61		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(2,2-difluoro-	512,3	2,31	H

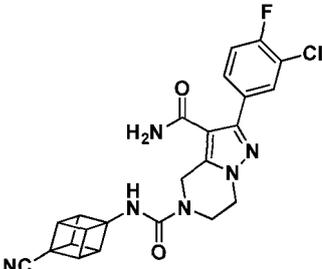
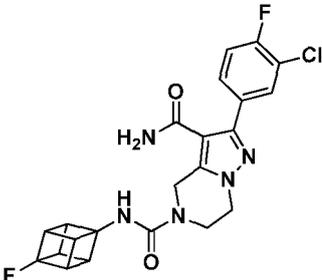
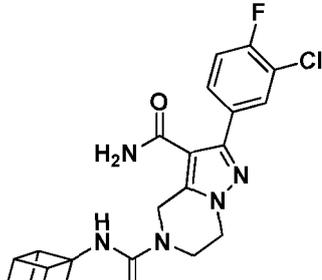
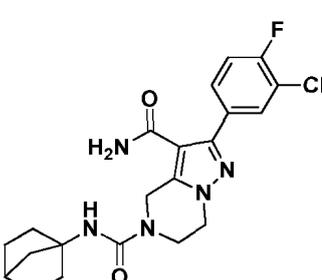
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida		1,64	I
A63		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(4-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	462,4	1,30 2,29	H I
A64		N ⁵ -((1r,5r)-Biciclo[3.3.1]nonan-1-il)- 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	460,4	1,76 2,77	H I
A65		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -((3s,5s, 7s)-3,5,7-trimetiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	514,5	2,18 3,15	H I
A66		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-hidroxi-	490,2	1,50	H

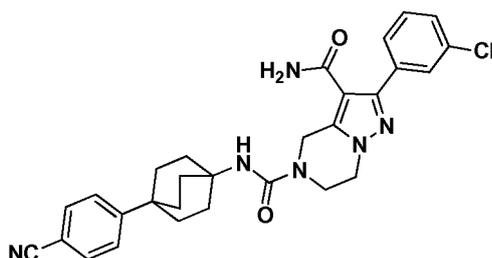
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida		2,47	I
A67		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -(3-fluoro-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	492,2	1,74 2,66	H I
A68		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -((1r,3R,5S,7r)-3,5-dimetiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	500,4	2,02 3,00	H I
A69		2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ⁵ -((1S,3R,5S,7R)-3-cloro-5-metiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	506,4	1,77 2,74	H I
A70		N ⁵ -(4-Cianocuban-1-il)-2-(3-cloro-4-	465,22	1,30	H

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida		2,22	I
A71		N ⁵ -(4-Fluorocuban-1-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	458,3	1,41 2,38	H I
A72		N ⁵ -(Cuban-1-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	440,3	1,43 2,51	H I
A73		N ⁵ -(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	432,2	1,58 2,54	H I

Compuesto **A74:** 2-(3-Clorofenil)-N⁵-(4-(4-cianofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



5 A una solución del Intermedio **A51K** (45 mg, 0,176 mmol) en tolueno (6 ml) se añadieron TEA (0,11 ml, 0,75 mmol) y fosforazidato de difenilo (73 mg, 0,265 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y se enfrió a ta.
 Una solución de 2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (30 mg, 0,108 mmol) en DMF (1 ml) se añadió entonces a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el Compuesto **A74** (3,8 mg, 6,6 %). EM(ES): $m/z = 529 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,76 min. y 2,71 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 6H), 1,91 - 1,79 (m, 6H).

10 Los Compuestos descritos en la Tabla 54 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A74** usando 2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida y los ácidos correspondientes.

15

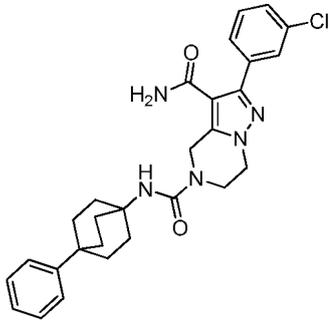
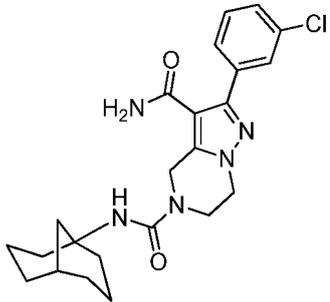
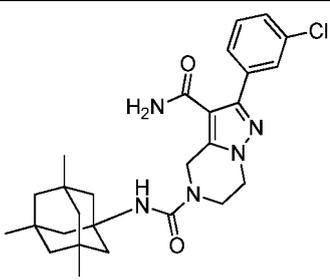
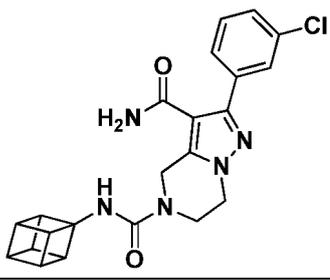
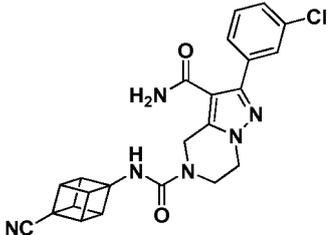
Tabla 54

Ej. N.º	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A75		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	446,4	1,43 2,42	H I
A76		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-metoxi-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	472,3	1,13 2,07	H I
A77		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-(difluorometil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	478,3	1,54 2,52	H I

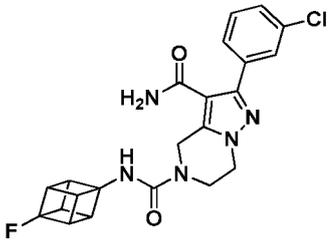
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+ H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A78		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-(fluorometil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	459, 9	1,46 2,61	H I
A79		N ⁵ -(Biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	428, 3	1,77 2,59	H I
A80		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	458, 3	1,44 2,25	H I
A81		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(2,2-difluoro-4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	494, 3	1,69 2,24	H I
A82		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	444, 4	1,24 2,23	H0 I
A83		2-(3-Clorofenil)-N ⁵ -(4-	504,	1,87	H

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+ H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		fenilbicyclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	4	2,89	I
A84		N ⁵ -((1 r,5r)-Biciclo[3.3,1] nonan-1-il)- 2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 (4H)-dicarboxamida	442, 4	1,70 2,74	H I
A85		2-(3-Clorofenil)-N ⁶ -((3s,5s,7s)- trimetiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	496, 5	1,95 3,07	H I
A86		N ⁶ -(Cuban-1-il)-2-(3-clorofenil)- dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5 dicarboxamida (4H)-	422, 3	1,66 2,43	H I
A87		N ⁶ -(4-Cianocuban-1-il)-2-(3-clorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	447, 21	1,25 2,15	H I
A88		N ⁶ -(4-Fluorocuban-1-il)-2-(3-clorofenil)-6,7-	440,	1,37	H

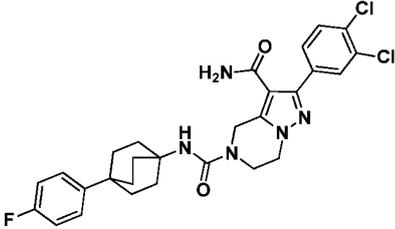
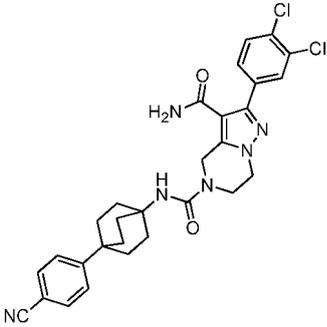
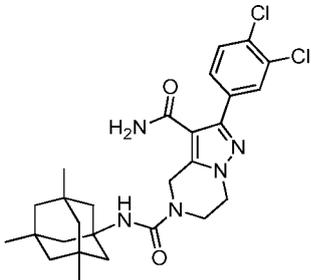
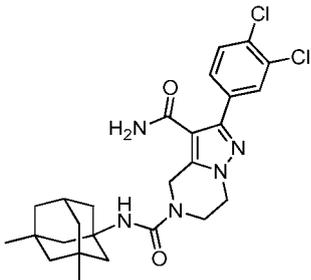
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
		dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	3	2,34	I

Los Compuestos descritos en la Tabla 55 se sintetizaron de forma análoga al Compuesto **A51** usando 2-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida y los ácidos correspondientes.

5

Tabla 55

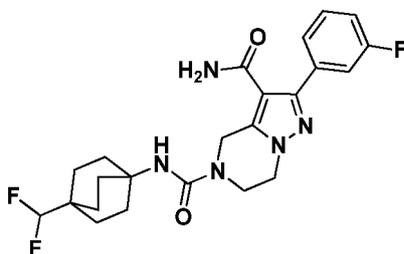
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A89		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -(4-(4-fluorofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	540,4	1,93 2,91	H I
A90		N ⁵ -(4-(4-cianofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	556,4	2,02 3,00	H I
A91		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((3s,5s,7s)-3,5,7-trimetiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	530,2	2,08 3,20	H I
A92		2-(3,4-Diclorofenil)-N ⁵ -((1r,3R,5S,7r)-3,5-dimetiladamantan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida	515,4	2,13 3,07	H I

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A93		N ⁵ -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-3-Cloro-5-metiladamantan-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina-3,5(4 <i>H</i>)-dicarboxamida	522,1	1,94 2,92	H I

Compuesto **A94**: N⁵-(4-(Difluorometil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

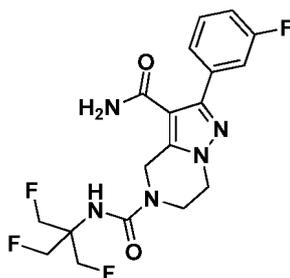
5



El Compuesto **A94** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A51** usando 2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida y ácido 4-(difluorometil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. EM(ES): $m/z = 462,3$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,41 min. y 2,37 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,59 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (s a, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 55 Hz t, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,77 (m, 6H), 1,62 - 1,49 (m, 6H).

Compuesto **A95**: N⁵-(1,3-Difluoro-2-(fluorometil)propan-2-il)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

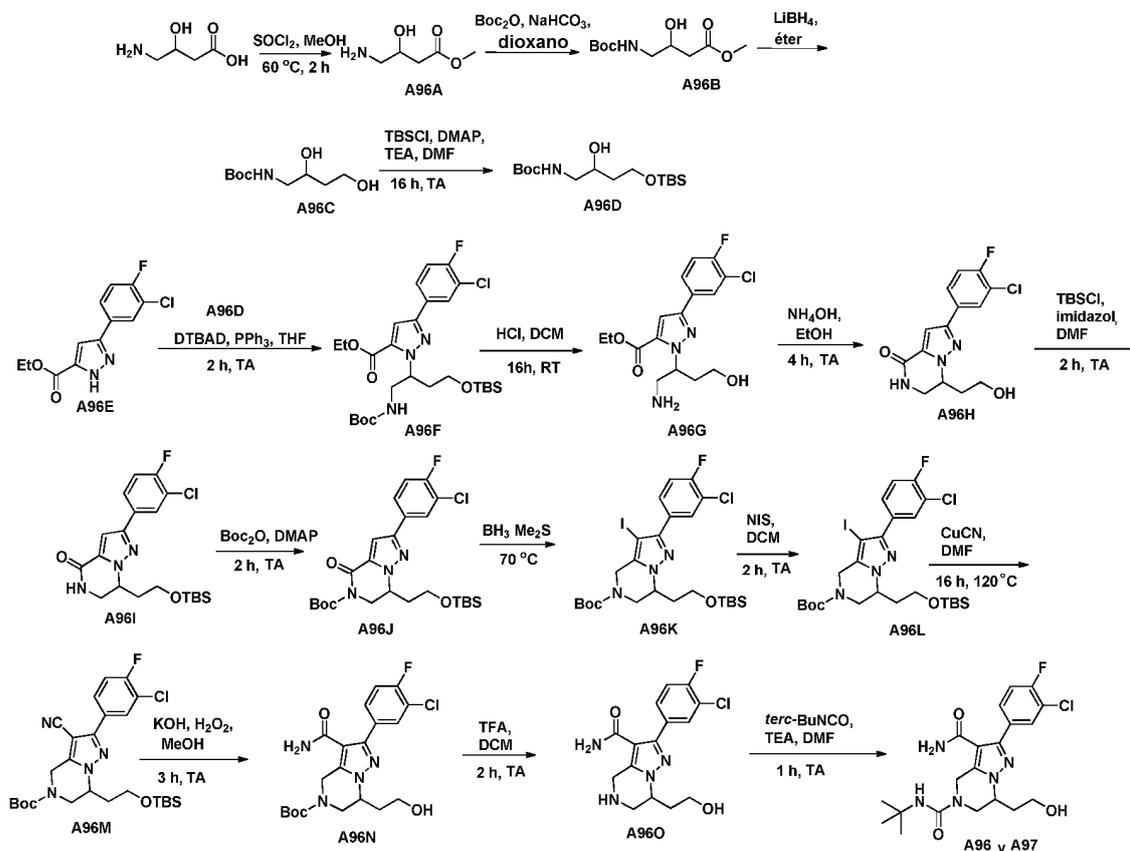
15



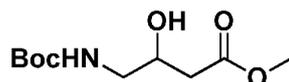
El Compuesto **A95** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A40** usando 2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida y 1,3-difluoro-2-(fluorometil)propan-2-amina. EM(ES): $m/z = 414,3$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,25 min. y 1,92 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,59 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (s a, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 55 Hz t, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,77 (m, 6H), 1,62 - 1,49 (m, 6H).

25

Esquema 74

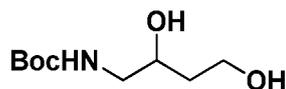


5 Intermedio **A96B**: 4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de metilo



10 A una suspensión de ácido 4-amino-3-hidroxi-butanoico (17,8 g, 149 mmol) en MeOH (150 ml) y DMF (2 ml) a 0 °C se añadió SOCl₂ (23,99 ml, 329 mmol) gota a gota por medio de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se volvió gradualmente una solución transparente. Se agitó a TA durante 30 min. y después se calentó a 60 °C durante 2 h. Se enfrió a TA, se concentró, se suspendió en dioxano (150 ml) y se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico (74,7 ml, 149 mmol). Se añadió BOC-anhídrido (41,6 ml, 179 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 240 g, eluyendo con 30 - 70 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96B** (25 g, 71,7 % para dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,22 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 9H).

20 Intermedio **A96C**: (2,4-Dihidroxi-butil)carbamato de *tert*-butilo



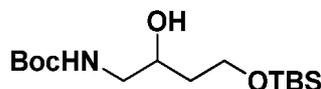
25 A una solución del Intermedio **A96B** (25 g, 107 mmol) en éter dietílico (200 ml) y MeOH (7,59 ml, 188 mmol) a 0 °C se añadió LiBH₄ (3,50 g, 161 mmol) en porciones cuidadosamente. La reacción se agitó a TA durante 1 h y se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con una solución de NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A96C** (19 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ

30

ppm 4,03 - 3,77 (m, 3H), 3,30 (ddd, $J = 14,1, 6,1,3,1$ Hz, 1H), 3,22 - 3,03 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

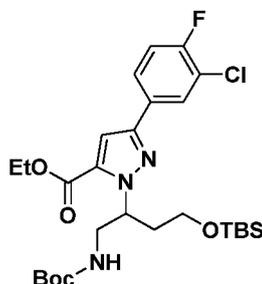
Intermedio **A96D**: (4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxibutil) carbamato de *tert*-butilo

5



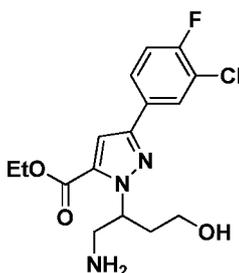
10 A una solución de **A96C** (10 g, 48,7 mmol) y TEA (2,55 ml, 18,30 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se añadieron TBS-Cl (8,08 g, 53,6 mmol) y DMAP (0,060 g, 0,487 mmol). Se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 240 g, eluyendo con 10 - 50 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96D** (12 g, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 3,99 - 3,72 (m, 3H), 3,41 - 3,22 (m, 1H), 3,22 - 3,03 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,96 - 0,84 (m, 9H), 0,19 - 0,06 (m, 6H).

15 Intermedio **A96F**: 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,3,3,12,12-hexametil-10-oxo-4,11-dioxa-9-aza-3-silatridecan-7-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



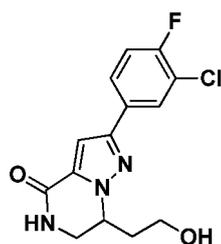
20 A una solución de 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,7 g, 40 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadieron el Intermedio **A96D** (15,25 g, 48 mmol), TEA (5,6 ml, 40 mmol), trifetilfosfina (10,5 g, 40 mmol) y DTBAD (9,17 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con 10 - 40 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96F** (16,5 g, 73 %). EM(ES): $m/z = 592,3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

30 Intermedio **A96G**: Sal de bis HCl de 1-(1-amino-4-hidroxibutan-2-il)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



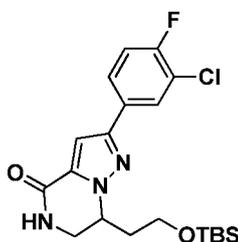
35 A una solución del Intermedio **A96F** en CH_2Cl_2 (120 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (10,70 ml, 42,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El Intermedio sólido **A96G** se recogió por filtración. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 356,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A96H**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona



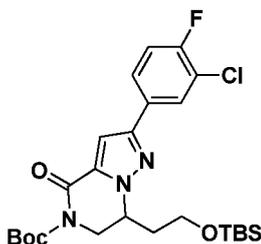
A una suspensión del Intermedio **A96G** (4,20 g, 10,7 mmol) en etanol (80 ml) se añadió una solución en agua al 30 % de amoníaco (80 ml, 3697 mmol). Se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto Intermedio **A96H** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 310,0$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,27 (s a, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,7, 4,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,74 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 3,79 (ddd, $J = 13,3, 4,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,50 (ddd, $J = 13,4, 5,6, 3,4$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 13,8, 6,0$ Hz, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 1H).

Intermedio **A96I**: 7-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-4(5H)-ona



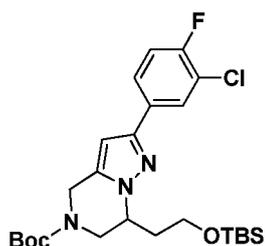
A una suspensión del Intermedio **A96H** en CH_2Cl_2 (300 ml) y DMF (15 ml) se añadieron TEA (10,80 ml, 77 mmol), TBS-Cl (9,34 g, 62,0 mmol) y DMAP (0,316 g, 2,58 mmol). La suspensión se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 330 g, eluyendo con 0 - 40 % de EtOAc en CH_2Cl_2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96I** (17,8 g, 81 %). EM(ES): $m/z = 446,2$ $[M+Na]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,91 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,6, 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 6,25 (s a, 1H), 4,78 - 4,51 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 3H), 3,72 (ddd, $J = 13,1, 5,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 1,96 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 9H), 0,18 - 0,05 (m, 6H).

Intermedio **A96J**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



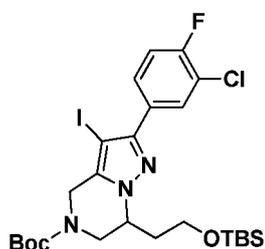
A una suspensión del Intermedio **A96I** (13,64 g, 32,2 mmol) en tolueno (120 ml) se añadieron DMAP (5,90 g, 48,3 mmol) y BOC-anhídrido (8,96 ml, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se volvió una solución transparente aproximadamente 5 min. después de la adición. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 240 g, eluyendo con 0 - 40 % de EtOAc en CH_2Cl_2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96J** (17,8 g, 81 %). EM(ES): $m/z = 524,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,90 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,5, 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 4,84 - 4,63 (m, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 2H), 4,05 - 3,79 (m, 2H), 2,51 - 2,24 (m, 1H), 2,03 (dtd, $J = 14,4, 7,2, 2,3$ Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Intermedio **A96K**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



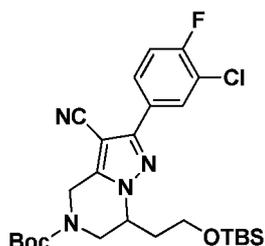
5 A una solución del Intermedio **A96J** (1,5 g, 2,86 mmol) en THF (15 ml) se añadió una solución 2 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ en THF (4,29 ml, 8,59 mmol) gota a gota a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió a 0 °C. Se inactivó cuidadosamente con MeOH. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con una solución de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio **A96K** (1,2 g, 82 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 510,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Intermedio **A96L**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una solución del Intermedio **A96K** (3,53 g, 6,92 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y MeOH (10 ml) se añadió NIS (1,868 g, 8,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con 0 - 25 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96L** (3 g, 76 %). EM(ES): $m/z = 636,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

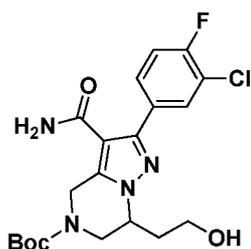
20 Intermedio **A96M**: 7-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una solución del Intermedio **A96L** (3 g, 4,72 mmol) en DMF (12 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (1,056 g, 11,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se pasó a través de una capa de CELITE®, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con 0 - 35 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A96M** (1,2 g, 48 %). EM(ES): $m/z = 557,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

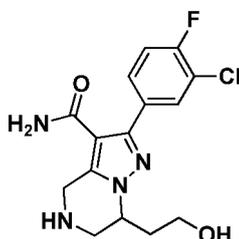
30 Intermedio **A96N**: 3-carbamoi-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

35



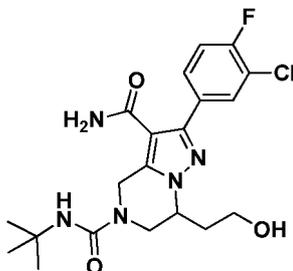
5 A una solución del Intermedio **A96M** (1,2 g, 2,242 mmol) en etanol (10 ml) y THF (10 ml) se añadieron hidróxido potásico (2,242 ml, 11,21 mmol) y 30 % de H₂O₂ (4,58 ml, 44,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante dos días. Se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. El filtrado se concentró. El Intermedio en bruto **A96N** (820 mg, 83 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 439,1$ [M+1]⁺.

10 Intermedio **A96O**: Sal de HCl de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



15 A una solución del Intermedio **A96N** (95 mg, 0,216 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,5 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El material en bruto Intermedio **A96O** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 339,1$ [M+1]⁺.

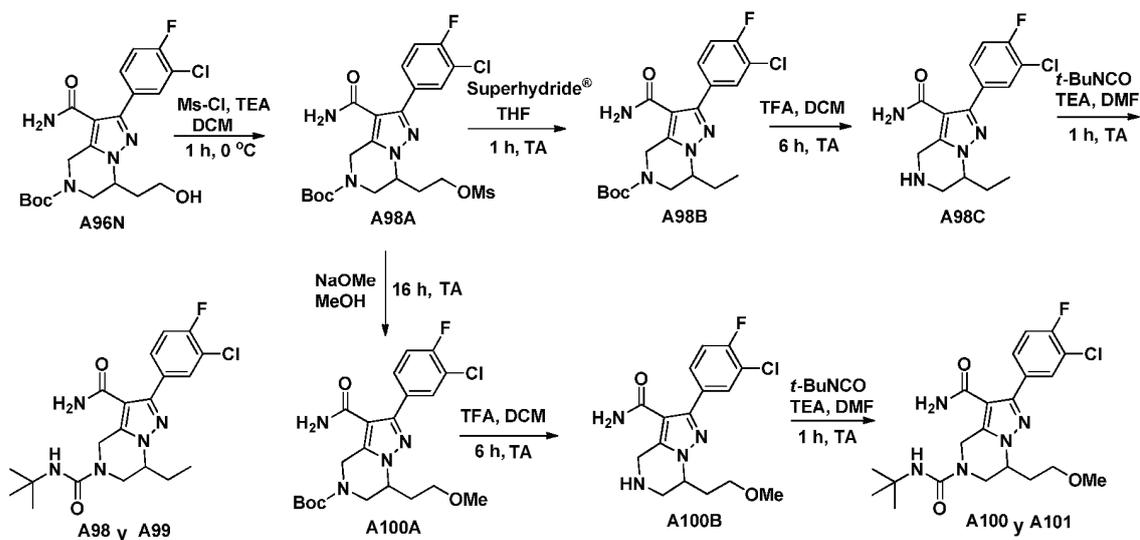
20 Compuestos **A96** y **A97**: N⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietyl)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



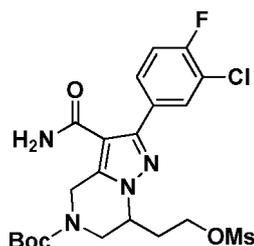
25 A una solución del Intermedio **A96N** (35 mg, 0,093 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron base de Hunig (0,033 ml, 0,187 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (13,87 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los Compuestos racemato **A96** y **A97**. El racemato se separó adicionalmente por HPLC quiral para dar el enantiómero **A96** (Tiempo de ret. 13,39 min, 8,6 mg, 21 %) y el enantiómero **A97** (Tiempo de ret. 16,87 min, 9,0 mg, 22 %). Método de HPLC Quiral: Columna: CHIRALPAK® AD 21 x 250 mm, 10 μm; Fase móvil A: 0,1 % de dietilamina/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantener al 12 % - 100 % de B durante 31 minutos; Caudal: 15 ml/min; EM(ES): $m/z = 438,5$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,27 y 30 2,28 min. (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,84 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 3H), 2,12 (dd, *J* = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

35

Esquema 75

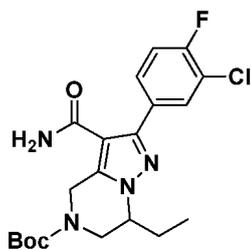


- 5 Intermedio **A98A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución del Intermedio **A96N** (500 mg, 1,139 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadieron TEA (0,206 ml, 1,481 mmol) y Ms-Cl (0,107 ml, 1,367 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h antes de inactivarse con una solución saturada de NaHCO_3 y de extraerse con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A98A** (380 mg, 65 %). EM(ES): $m/z = 517,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,68 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,5, 4,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 5,19 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,50 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,14 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 9H).

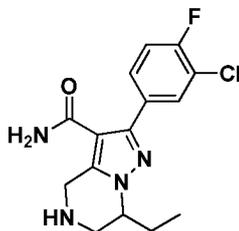
- 20 Intermedio **A98B**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 A una solución de 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,387 mmol) en THF (6 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de THF 1 M de SUPER-HYDRIDE® (1,934 ml, 1,934 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se inactivó con agua. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto

se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A98B** (128 mg, 78 %). EM(ES): $m/z = 423,1$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A98C**: Sal de TFA de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida

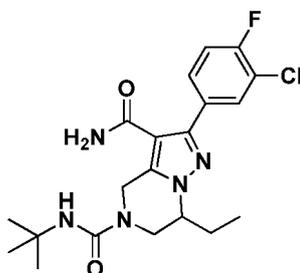


5

A una solución del Intermedio **A98B** (160 mg, 0,378 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El Intermedio en bruto **A97C** en forma de una sal de TFA se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 4323,1$ $[M+H]^+$.

10

Compuestos **A98** y **A99**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



15

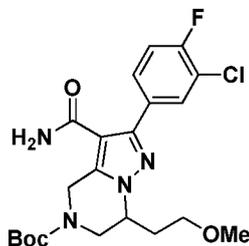
A una solución del Intermedio **A98C** (40 mg, 0,092 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron base de Hunig (0,064 ml, 0,366 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (13,62 mg, 0,137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los Compuestos racemato **A98** y **A99**. El racemato se separó adicionalmente por HPLC quiral para dar el enantiómero **A98** (Tiempo de ret. 28,91 min, 12,1 mg, 31,3 %) y el enantiómero **A99** (Tiempo de ret. 32,84 min, 13,1 mg, 33,9 %). Método de HPLC Quiral: Columna: CHIRALPAK® AD 21 x 250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: 0,1 % de dietilamina/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantener al 15 % - 100 % de B durante 40 minutos; Caudal: 15 ml/min; EM(ES): $m/z = 422,5$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,65 y 2,62 min (Métodos de HPLC H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

20

25

Intermedio **A100A**: 3-carbamoi-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

30

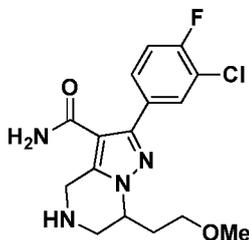


A una solución del Intermedio **A98A** (170 mg, 0,329 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió una solución al 25 % de metóxido sódico en MeOH (426 mg, 1,973 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se concentró. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A100A** (120 mg, 81 %). EM(ES): $m/z = 453,1$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 1H), 1,98 (ddt, $J = 14,3, 8,5, 5,8$ Hz, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 9H).

35

40

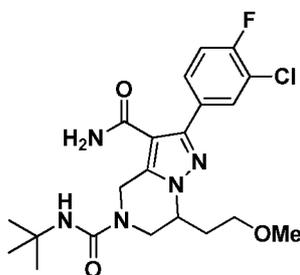
Intermedio **A100B**: Sal de TFA de 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



5

A una solución del Intermedio **A100A** (120 mg, 0,265 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró. El Intermedio en bruto **A100B** en forma de una sal de TFA se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 353,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Compuestos **A100** y **A101**: *N*⁵-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-metoxietil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

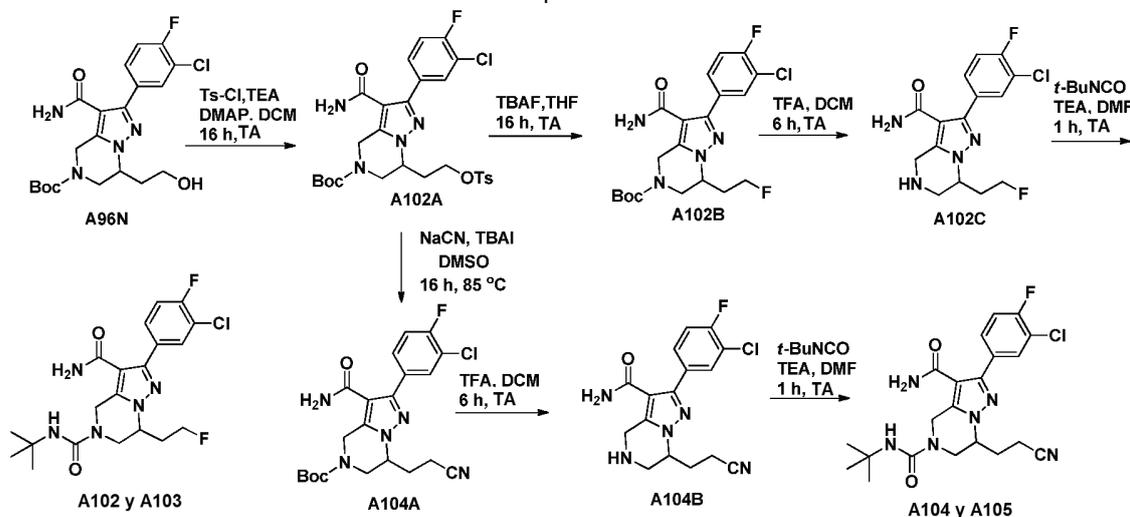


15 A una solución del Intermedio **A100B** (35 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron base de Hunig (0,026 ml, 0,150 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (11,15 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los Compuestos racemato **A100** y **A101**. El racemato se separó adicionalmente por HPLC quiral para dar el enantiómero **A100** (Tiempo de ret. 24,56 min, 9,7 mg, 28,6 %) y el enantiómero **A101** (Tiempo de ret. 30,65 min, 9,8 mg, 28,9 %). Método de HPLC Quiral: Columna: CHIRALPAK® AD 21 x 250 mm, 10 μm ; Fase móvil A: 0,1 % de dietilamina/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantener al 12 % -100 % de B durante 40 minutos; Caudal: 15 ml/min; EM(ES): $m/z = 452,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,60 y 2,57 min (Métodos de HPLC H e I); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,56 (c, $J = 5,6$ Hz, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 3H), 2,19 (dd, $J = 13,6, 5,9$ Hz, 1H), 1,88 (dd, $J = 13,8, 7,9$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).

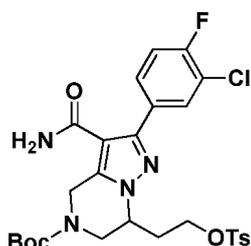
20

25

Esquema 76



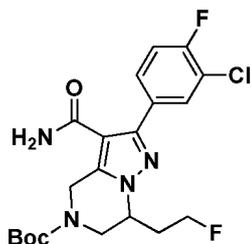
30 Intermedio **A102A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tosiloxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución del Intermedio **A96N** (0,76 g, 1,732 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadieron TEA (0,483 ml, 3,46 mmol), Ts-Cl (0,220 ml, 2,078 mmol) y DMAP (10,58 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A102A** (0,76 g, 76 %). EM(ES): $m/z = 593,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,5, 4,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 3H), 5,12 (s a, 1H), 4,73 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,32 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,06 (dd, $J = 14,1, 3,5$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 9H).

10 Intermedio **A102B**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-fluoroetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

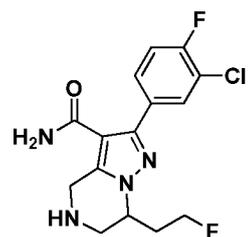
15



20 A una solución del Intermedio **A102A** (260 mg, 0,438 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de THF 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,526 ml, 0,526 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A102B** (140 mg, 72 %). EM(ES): $m/z = 441,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Intermedio **A102C**: Sal de TFA de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-fluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida

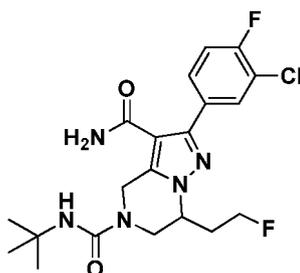
25



30 A una solución del Intermedio obtenido **A102B** (140 mg, 0,318 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El Intermedio en bruto **A102C** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 341,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

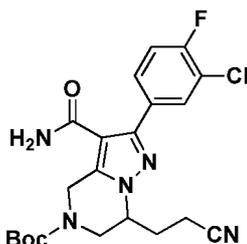
35 Compuestos **A102** y **A103**: N^6 -(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-fluoroetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

35



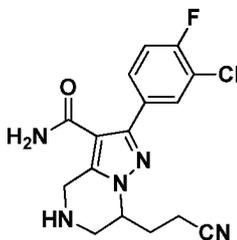
5 A una solución del Intermedio **A102C** (40 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron base de Hunig (0,030 ml, 0,173 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (13,08 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los Compuestos racemato **A102** y **A103**. El racemato se separó adicionalmente por HPLC quirral para dar el enantiómero (**A102** (tiempo de ret. 19,38 min, 8,5 mg, 22 %) y el enantiómero **A103** (tiempo de ret. 25,82 min, 8,5 mg, 22 %). Método de HPLC Quiral: Columna: CHIRALPAK® AD 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: 0,1 % de dietilamina/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantener al 13 % de B - 100 % de B durante 32 minutos; Caudal: 15 ml/min; EM(ES): $m/z = 440,5 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,57 y 2,51 min (Métodos de HPLC H e I); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,47 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 2H), 4,71 - 4,61 (m, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,39 (s, 4H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

15 Intermedio **104A**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



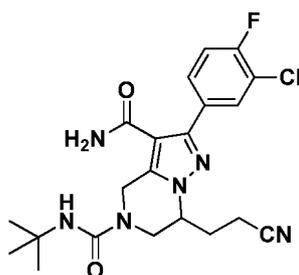
20 A una solución del Intermedio **A102A** (180 mg, 0,304 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (11,21 mg, 0,030 mmol) y cianuro de sodio (74,4 mg, 1,518 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con 35 - 80 % de EtOAc en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A104A** (80 mg, 25 59 %). EM(ES): $m/z = 448,1 [M+H]^+$.

Intermedio **104B**: Sal de TFA de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida



30 A una solución del Intermedio **A104A** (80 mg, 0,179 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se concentró. El Intermedio en bruto **A104B** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 348,1 [M+H]^+$.

35 Compuestos **A104** y **A105**: N^5 -(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-cianoetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

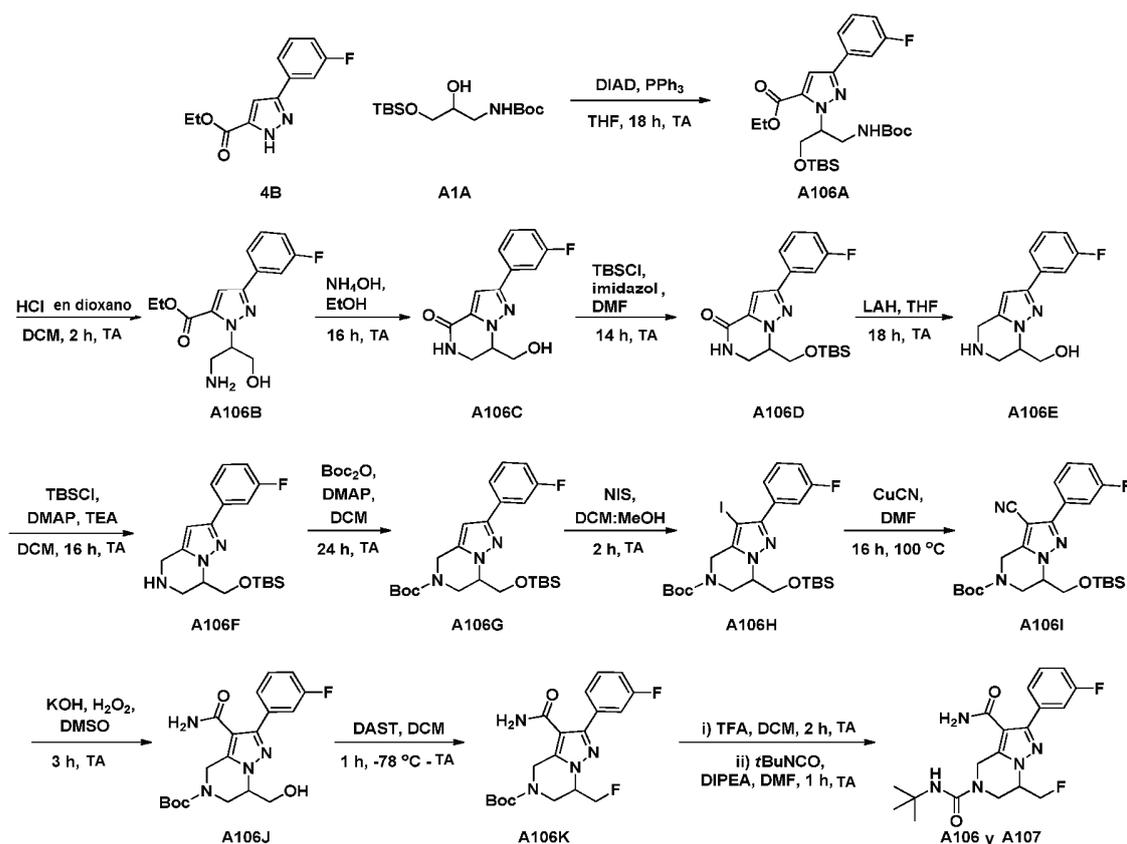


5 A una solución del Intermedio **A104B** (40 mg, 0,087 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron base de Hunig (0,030 ml, 0,173 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (12,88 mg, 0,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h.

10 Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los Compuestos racemato **A104** y **A105**. El racemato se separó adicionalmente por HPLC quiral para dar el enantiómero **A104** (tiempo de ret. 12,08 min, 9,2 mg, 24 %) y el enantiómero **A105** (tiempo de ret. 15,60 min, 9,7 mg, 25 %). Método de HPLC Quiral: Columna: CHIRALPAK® AD 21 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: 0,1 % de dietilamina/heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: mantener al 15 % - 100 % de B durante 20 minutos; Caudal: 15 ml/min; EM(ES): $m/z = 422,5 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,65 y 2,62 min (Métodos de HPLC H e I); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

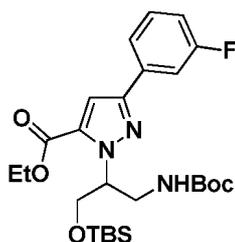
15

Esquema 77



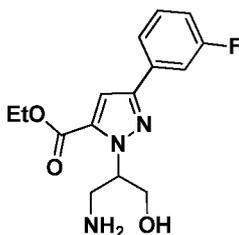
20

Intermedio **A106A**: 3-(3-fluorofenil)-1-(2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



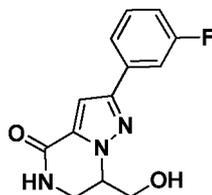
5 A un matraz cargado con trifetilfosfina (2,93 g, 11,16 mmol), sellado con un septo y purgado con una atmósfera seca de nitrógeno, se añadió THF (20 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió DIAD (2,170 ml, 11,16 mmol) mediante una jeringa dando como resultado una solución de color amarillo lechosa y espesa. Una solución del Intermedio **A1A** (3,28 g, 10,73 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió a la solución enfriada con hielo. Después de 15 minutos, se añadió el pirazol **4B** (2,01 g, 8,58 mmol) como una solución en THF (5,0 ml). La reacción se dejó calentar entonces a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite en bruto. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 220 g, eluyendo con 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106A** (4,5 g, 80 %) en forma de un jarabe espeso. EM(ES): $m/z = 522,09$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 - 7,60 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (1 H, m), 7,12 (1 H, s), 6,99 - 7,07 (1 H, m), 5,52 - 5,64 (1 H, m), 4,92 - 5,07 (1 H, m), 4,37 (2 H, q, $J = 7,28$ Hz), 3,97 (2 H, d, $J = 6,53$ Hz), 3,67 - 3,83 (2 H, m), 1,37 - 1,50 (9 H, m), 0,75 - 0,86 (9 H, m), 0,04 - 0,11 (2 H, m), -0,12 - 0,00 (6 H, m).

Intermedio **A106B**: 1-(1-Amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



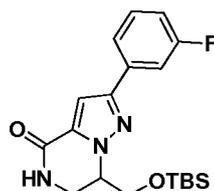
20 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A106A** (4,35 g, 8,34 mmol) en DCM (50 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (12,5 ml, 50,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. El precipitado de color blanco que se generó se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con éter dietílico. El sólido se secó al vacío durante 16 h para proporcionar el Intermedio **A106B** en forma de una sal de HCl (2,56 g, >98 %). EM(ES): $m/z = 308,0$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (1 H, s a), 7,72 - 7,80 (1 H, m), 7,44 - 7,54 (1 H, m), 7,13 - 7,23 (1 H, m), 5,46 - 5,58 (1 H, m), 5,24 (1 H, s a), 4,35 (2 H, q, $J = 7,11$ Hz), 3,58 - 3,80 (3 H, m), 3,40 (1 H, d, $J = 11,29$ Hz), 1,31 - 1,40 (2 H, m).

30 Intermedio **A106C**: 2-(3-Fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



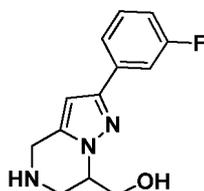
35 A una suspensión del Intermedio **A106B** (2,56 g, 8,34 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió NH₄OH (32,5 ml, 334 mmol, 40 % en peso). Después de unos pocos momentos, la mezcla de reacción se volvió homogénea y la solución se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La solución acuosa se neutralizó a pH = 7 usando una solución acuosa 1,0 M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A106C** (2,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 261,97$ [M+H]⁺. RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 - 7,61 (2 H, m), 7,36 - 7,45 (1 H, m), 7,16 - 7,21 (1 H, s), 7,06 (1 H, tdd, $J = 8,41, 8,41, 2,51, 1,00$ Hz), 6,28 (1 H, s a), 4,56 - 4,67 (1 H, m), 4,07 - 4,23 (2 H, m), 3,72 - 3,85 (2 H, m), 3,14 - 3,37 (1 H, m).

45 Intermedio **A106D**: 7-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



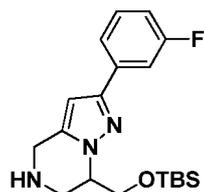
A una solución del Intermedio **A106C** (11,5 g, 44,1 mmol) en DMF (120 ml) se añadió imidazol (3,66 g, 53,8 mmol) y TBSCl (7,64 g, 50,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La solución se concentró y el material en bruto se diluyó con agua y DCM a partes iguales (250 ml de cada uno). La capa orgánica se separó y se lavó varias veces más con agua antes de secarse sobre sulfato sódico y concentrarse para proporcionar el Intermedio **A106D** (13,57 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 375,95 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,52 - 7,63 (1 H, m), 7,35 - 7,46 (1 H, m), 7,13 - 7,20 (1 H, m), 6,99 - 7,11 (1 H, m), 6,01 - 6,25 (1 H, m), 4,48 - 4,62 (1 H, m), 4,10 (1 H, dd, $J = 10,04, 4,27$ Hz), 3,84 - 4,03 (3 H, m), 0,90 - 0,93 (9 H, m), 0,07 - 0,12 (6 H, m).

Intermedio **A106E**: (2-(3-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-7-il)metanol



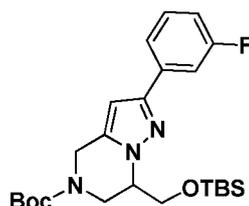
En una solución del Intermedio **A106D** (5,162 g, 13,75 mmol) en THF (125 ml) enfriada a $-15^\circ C$, se introdujo una solución 1 M de LAH en THF (38,5 ml, 38,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó gradualmente alcanzar temperatura ambiente y agitar durante 18 h más. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente a $-15^\circ C$ con una adición secuencial de H_2O (38,5 ml), NaOH (solución ac. al 15 %, 38,5 ml) y H_2O (114 ml). La suspensión se dejó agitar entonces a TA durante 30 minutos, seguido de la adición de $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y entonces la fase inorgánica se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con DCM (150 ml). El filtrado bifásico se concentró a presión reducida para retirar el THF. La capa acuosa se extrajo entonces con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Intermedio **A106E** (3,41 g, >98 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. EM(ES): $m/z = 247,94 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,55 (1 H, dt, $J = 7,84, 1,10$ Hz), 7,48 (1 H, ddd, $J = 10,16, 2,51, 1,63$ Hz), 7,31 - 7,40 (1 H, m), 6,96 - 7,04 (1 H, m), 6,32 (1 H, s), 4,26 - 4,35 (1 H, m), 4,07 - 4,15 (2 H, m), 4,01 - 4,07 (1 H, m), 3,91 - 3,98 (1 H, m), 3,41 (1 H, dd, $J = 13,30, 4,77$ Hz), 3,12 (1 H, dd, $J = 13,18, 7,15$ Hz).

Intermedio **A106F**: 7-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



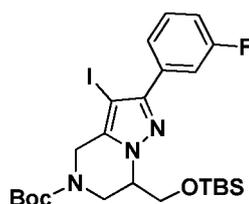
A un matraz cargado con el Intermedio **A106E** (3,41 g, 13,79 mmol) se añadió DMAP (0,084 g, 0,690 mmol) y trietilamina (2,307 ml, 16,55 mmol). La mezcla de reacción se disolvió en DCM (125 ml) y, por último, se añadió TBSCl (2,286 g, 15,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar entonces a $22^\circ C$ durante 16 h después de lo cual la mezcla se diluyó con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. Se halló que el Intermedio en bruto **A106F** (5,12 g, 92 %) era puro al 90 % y se llevó hacia delante a la protección de amina con Bocanhídrido sin purificación adicional. EM(ES): $m/z = 361,94 [M+H]^+$.

Intermedio **A106G**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



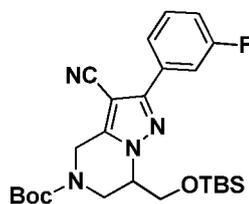
5 A una solución del Intermedio **A106F** (4,33 g, 11,98 mmol) en DCM (100 ml) se añadió trietilamina (6,68 ml, 47,9 mmol) y DMAP (0,073 g, 0,599 mmol). A la solución incolora se añadió entonces dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,92 g, 17,97 mmol) dando como resultado un desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 22 °C durante 24 h antes de inactivarse con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106G** (4,87 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro. EM(ES): $m/z = 461,77$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,45 - 7,58 (1 H, m), 7,35 (1 H, td, $J = 8,03, 6,02$ Hz), 6,95 - 7,05 (1 H, m), 6,29 - 6,39 (1 H, m), 4,55 - 4,79 (2 H, m), 4,33 (1 H, s a), 4,06 - 4,22 (2 H, m), 3,74 - 4,03 (2 H, m), 1,49 - 1,54 (9 H, m), 0,83 - 0,95 (9 H, m), -0,01 - 0,14 (6 H, m).

15 Intermedio **A106H**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



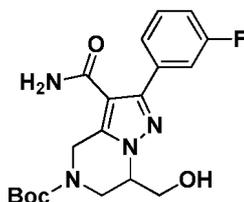
20 A una solución del Intermedio **A106G** (4,87 g, 10,6 mmol) en DCM (56 ml) y MeOH (14 ml) se añadió NIS (7,12 g, 31,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 90 min. La solución se concentró entonces a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106H** (5,70 g, 92 %) en forma de un sólido pegajoso. EM(ES): $m/z = 587,95$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,65 (1 H, cd, $J = 7,78, 0,84$ Hz), 7,54 - 7,60 (1 H, m), 7,36 - 7,44 (1 H, m), 7,08 (1 H, tdd, $J = 8,44, 8,44, 2,57, 0,88$ Hz), 4,50 - 4,71 (1 H, m), 4,41 - 4,49 (1 H, m), 4,02 - 4,40 (3 H, m), 3,83 - 3,99 (1 H, m), 3,75 - 3,82 (1 H, m), 1,53 (8 H, s), 0,84 - 0,93 (10 H, m), -0,01 - 0,15 (6 H, m).

30 Intermedio **A106I**: 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-3-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



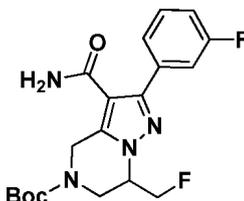
35 A un matraz cargado con el Intermedio **A106H** (3,84 g, 6,54 mmol) se añadió DMF (43,6 ml) y cianuro de cobre (I) (1,463 g, 16,34 mmol). La mezcla de reacción heterogénea se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la solución se filtró a través de una capa de CELITE®. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla de reacción en bruto en forma de un aceite de color verde oscuro. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 5-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106I** (1,441 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 431,0$ [M+H₂O-OTBu]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,62 - 7,83 (2 H, m), 7,39 - 7,51 (1 H, m), 7,08 - 7,19 (1 H, m), 4,67 - 4,96 (2 H, m), 4,34 (1 H, s a), 3,84 - 4,19 (4 H, m), 1,47 - 1,54 (9 H, m), 0,79 - 0,91 (9 H, m), -0,02 - 0,10 (6 H, m).

45 Intermedio **A106J**: 3-carbamoil-2-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A106I** (1,44 g, 2,96 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió una solución ac. 5 M de KOH (2,96 ml, 14,8 mmol) y H₂O₂ (6,05 ml, 59,2 mmol, 30 % p/v en H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entonces entre agua y EtOAc a partes iguales y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 75-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106J** (0,997 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco contaminado con dimetil sulfona. EM(ES): *m/z* = 412,96 [M+Na]⁺.

15 Intermedio **A106K**: 3-carbamoil-7-(fluorometil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



20 Una suspensión del Intermedio **A106J** (131,5 mg, 0,337 mmol) en DCM (5,5 ml) se dejó enfriar a -78 °C. Se añadió DAST (0,067 ml, 0,505 mmol) gota a gota a la solución y se dejó calentar entonces a TA. Después de agitar a 22 °C durante 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. saturada de NaHCO₃ a 0 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con 75 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A106K** (52,8 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 393,0 [M+H]⁺.

30 Compuestos **A106** y **A107**: *N*⁵-(*tert*-Butil)-7-(fluorometil)-2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



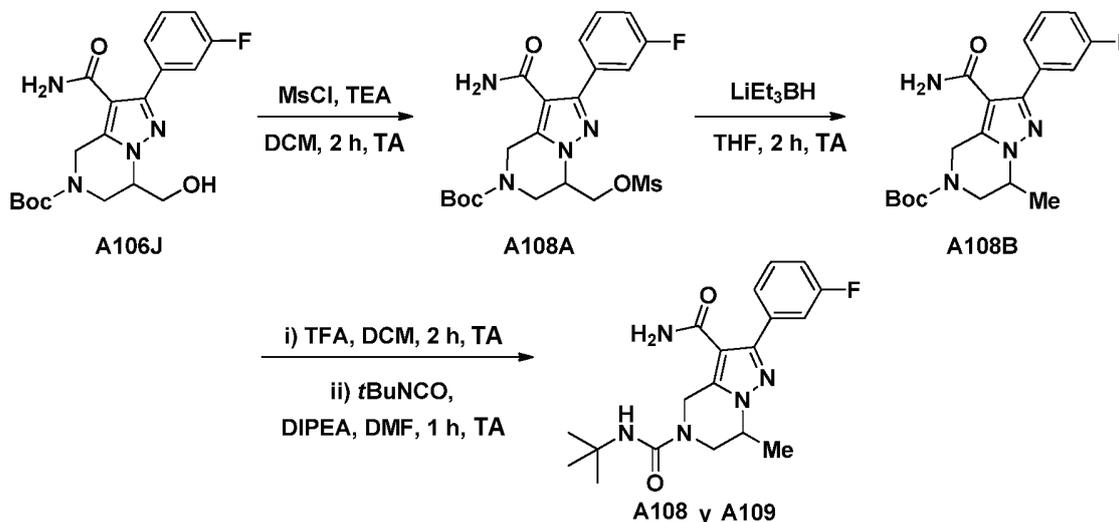
35 A una solución del Intermedio **A106K** (0,021 g, 0,054 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,041 ml, 0,537 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar entonces a TA durante 3 h antes de la retirada de los volátiles para proporcionar la sal de bis TFA en bruto.

40 La sal de TFA se disolvió entonces en DMF (1,0 ml) y se trató con DIPEA (0,047 ml, 0,269 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de 2-isocianato-2-metilpropano (0,012 ml, 0,105 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h después de lo cual se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto racémico. El compuesto se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 70 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 30 % de EtOH a 15 ml/min. El primer enantiómero de elución, *t*_r = 6,8 min: (**S**)-**A106** (0,0068 g, 65 %) y el segundo enantiómero de elución, *t*_r = 12,6 min: (**R**)-**A107** (0,0051 g, 48 %) se separaron de este modo. MS(ES), *m/z* = 392,2 [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,38 min. y 2,22 min. (Métodos de HPLC H e I). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

7,53 (d, $J = 7,7$ Hz), 7,42 - 7,51 (2 H, m), 7,39 (1H, s a), 7,17 - 7,23 (1H, m), 6,30 (1H, s), 4,90 - 5,05 (m, 1H), 4,70 - 4,85 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 13,8, 3,9$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 14,1, 7,2$ Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

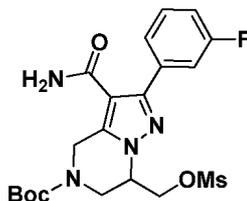
Esquema 78

5



Intermedio **A108A**: 3-carbamoil-2-(3-fluorofenil)-7-(((metilsulfonyl) oxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

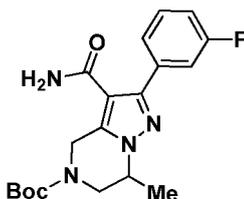
10



A una suspensión enfriada con hielo del Intermedio **A106J** (148,2 mg, 0,380 mmol) en DCM (3,8 ml) se añadió trietilamina (0,063 ml, 0,456 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,032 ml, 0,418 mmol). La mezcla de reacción homogénea resultante se dejó calentar a TA y continuar agitando durante 2 h más. Después, la reacción se interrumpió con una solución ac. saturada de NaHCO_3 . Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 60-85 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A108A** (0,0948 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 468,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio **A108B**: 3-Carbamoil-2-(3-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

25

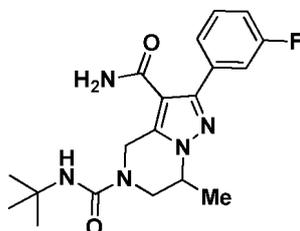


A una solución del Intermedio **A108A** (0,0948 g, 0,202 mmol) en THF (2,0 ml) a TA se añadió gota a gota una solución 1 M de LiEt_3BH en THF (2,02 ml, 2,02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó entonces cuidadosamente con una solución ac. saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 50-90 %

30

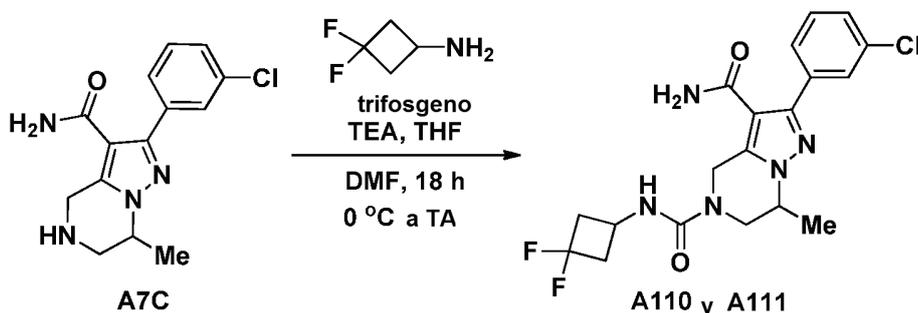
de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A108B** (0,029 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 375,08$ [M+H]⁺.

5 Compuestos **A108** y **A109**: *N*⁵-(*terc*-Butil)-2-(3-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

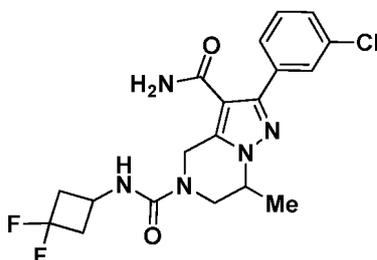


10 Los Compuestos **A108** y **A109** se sintetizaron de forma análoga a los Compuestos **A106** y **A107** haciendo reaccionar **A108B** desprotegido con 2-isocianato-2-metilpropano. El compuesto se purificó por HPLC preparativa y se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 85 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 15 % de EtOH a 15 ml/min. El primer enantiómero de elución, $t_r = 10,0$ min: (**R**)-**A108** (0,014 g, 45 %) y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 18,0$ min: (**S**)-**A109** (0,0146 g, 47 %) se separaron de este modo. EM(ES): $m/z = 374,2$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,46 min y 2,26 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,52 (1 H, d, $J = 7,70$ Hz), 7,39 - 7,49 (2 H, m), 7,34 (1 H, s a), 7,12 - 7,23 (2 H, m), 6,17 - 6,28 (1 H, m), 4,78 (1 H, d, $J = 16,87$ Hz), 4,53 - 4,64 (1 H, m), 4,23 - 4,35 (1 H, m), 3,90 - 3,99 (1 H, m), 3,47 (1 H, dd, $J = 13,76, 7,15$ Hz), 1,44 (3 H, d, $J = 6,24$ Hz), 1,22 - 1,32 (9 H, s).

Esquema 79



25 Compuestos **A110** y **A111**: 2-(3-Clorofenil)-*N*⁵-(3,3-difluorociclobutil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

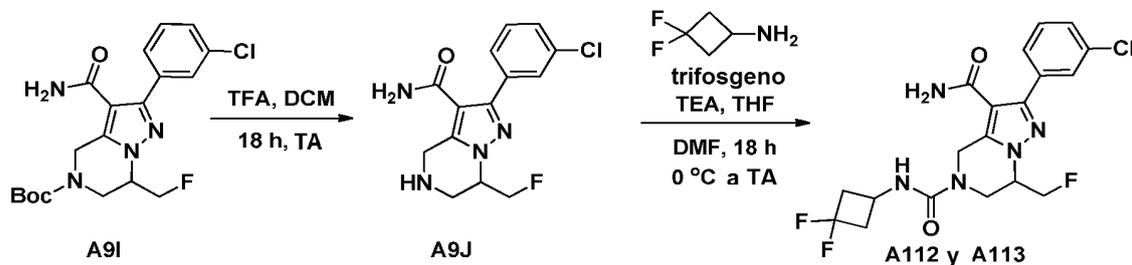


30 A una solución enfriada con hielo de trifosgeno (0,069 g, 0,232 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de 3,3-difluorociclobutanamina (0,066 g, 0,619 mmol) y TEA (0,173 ml, 1,238 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de **A7C** (0,090 g, 0,310 mmol) y TEA (0,173 ml, 1,238 mmol) en DMF (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h y se concentró entonces a presión reducida. El material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el compuesto racémico. El compuesto se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min. El primer enantiómero de elución, $t_r = 20,2$ min: (**S**)-**A110** y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 30,6$ min: (**R**)-**A111** se separaron de este modo. MS(ES), $m/z = 424$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,41 min. y 2,33 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,85 -

4,63 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 2H), 3,56 (dd, $J = 13,8, 6,8$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

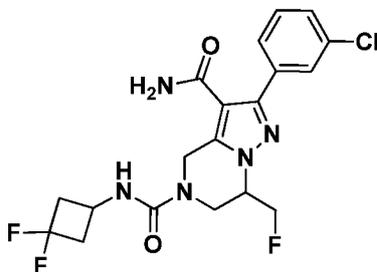
Esquema 80

5



Compuestos **A112** y **A113**: 2-(3-Clorofenil)- N^{β} -(3,3-difluorociclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

10



15

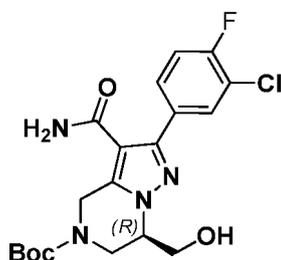
20

25

A una solución enfriada con hielo de trifosgeno (0,029 g, 0,097 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de 3,3-difluorociclobutanamina HCl (0,037 g, 0,259 mmol) y TEA (0,072 ml, 0,518 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de **A9J** (0,04 g, 0,130 mmol) y TEA (0,072 ml, 0,518 mmol) como una solución en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. Se concentró y el material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el compuesto racémico. El compuesto se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min. El primer enantiómero de elución, $t_r = 12,2$ min: (**S**)-**A112** y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 22,5$ min: (**R**)-**A113** se separaron de este modo. MS(ES), $m/z = 442$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,35 min. y 2,26 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,88 (dd, $J = 14,3, 6,6$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,64 (s a, 2H).

Intermedio (**R**)-**A9H**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

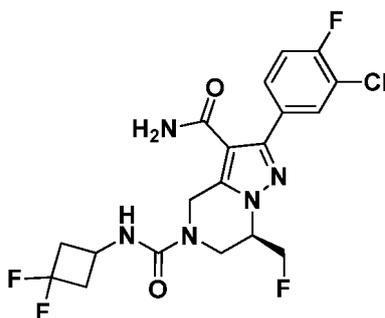
30



35

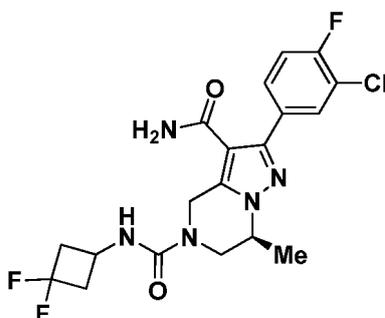
El Intermedio (**R**)-**A9H** se preparó de forma análoga al Intermedio **A1N** según se ilustra en el Esquema 57 sustituyendo el Intermedio racémico **A1A** por el Intermedio enantiopuro (**S**)-**A1A** y sustituyendo el Intermedio **AID** por el Intermedio **A96E**. El amino alcohol quiral Intermedio (**S**)-**A1A** se derivó de (*S*)-3-aminopropano-1,2-diol disponible en el mercado a través de la misma secuencia sintética descrita en el Esquema 57.

Compuesto **A114**: (*R*)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^{β} -(3,3-difluorociclobutil)-7-(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



5 El Intermedio **(R)-A9H** se usó en la síntesis asimétrica del Compuesto **(R)-A114** usando la secuencia sintética bosquejada anteriormente para los Compuestos **A112** y **A113** relacionados en el Esquema 80. MS(ES) $m/z = 460$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. = 1,44 y 2,33 min. (Métodos H e I, respectivamente). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,47 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,05 - 4,87 (m, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 3H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,84 (s a, 2H), 2,64 (s a, 2H).

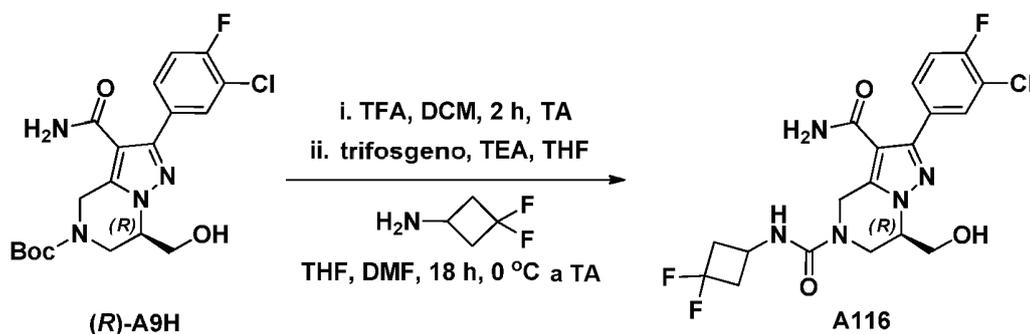
10 Compuesto **A115**: (S)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^6 -(3,3-difluorociclobutil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



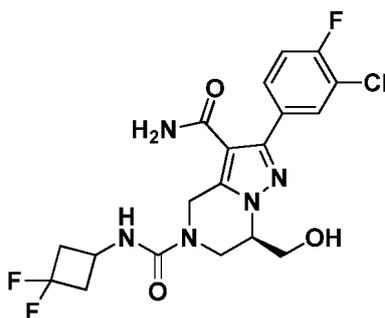
15 El Intermedio **(R)-A9H** se usó en la síntesis asimétrica del Compuesto **(S)-A115** usando la secuencia sintética bosquejada anteriormente para los Compuestos relacionados **A110** y **A111** en el Esquema 79. MS(ES) $m/z = 442$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. = 1,48 y 2,48 min. (Métodos H e I, respectivamente). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,85 - 4,64 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,56 (dd, $J = 13,8, 6,8$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,63 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

20

Esquema 81

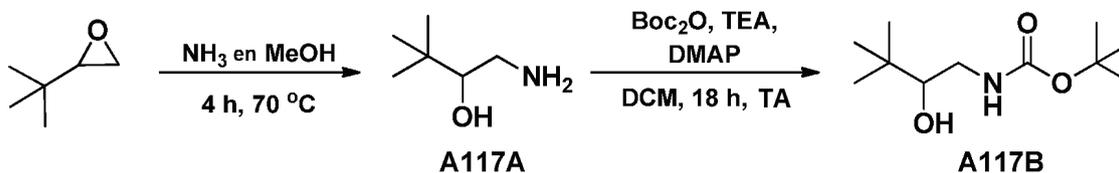


25 Compuesto **A116**: (R)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)- N^6 -(3,3-difluorociclobutil)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

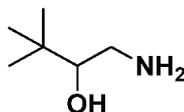


El Intermedio (**R**)-**A9H** se usó en la preparación enantioespecífica del Compuesto **A116** como se muestra en el Esquema 81 usando una secuencia sintética de forma análoga al Compuesto **A115**. MS(ES) $m/z = 458 [M+H]^+$; Tiempo de ret. = 1,23 y 2,24 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,47 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 2H), 4,85 - 4,60 (m, 2H), 4,22 (s a, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,37 (s a, 2H), 2,84 (s a, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 2H).

Esquema 82

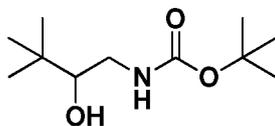


Intermedio **A117A**: 1-Amino-3,3-dimetilbutan-2-ol



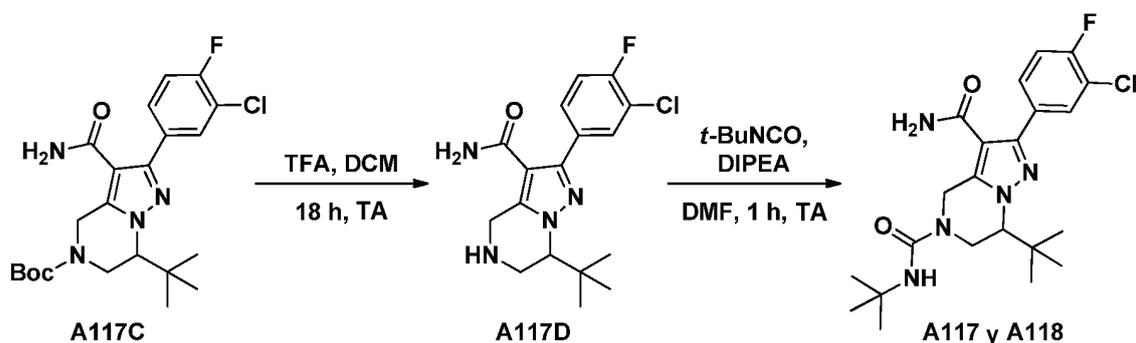
En un tubo de presión sellado a TA se añadió 2-(*tert*-butil)oxirano (1,0 g, 9,98 mmol) y amoníaco en metanol (7 N) (4,28 ml, 30,0 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró y a presión reducida. El Intermedio en bruto **A117A** (0,968, 83 % de rendimiento) se usó tal cual sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,15 - 2,88 (m, 1H), 2,66 - 2,46 (m, 1H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 0,88 - 0,73 (m, 9H).

Intermedio **A117B**: (2-Hidroxi-3,3-dimetilbutil)carbamato de *tert*-butilo

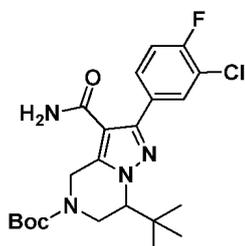


A una solución del Intermedio **A117A** (0,812 g, 6,93 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (2,414 ml, 17,32 mmol), DMAP (0,042 g, 0,346 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,268 g, 10,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO $_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A117B** (1,2 g, 80 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,07 - 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,3, 7,8$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (s, 9H).

Esquema 83

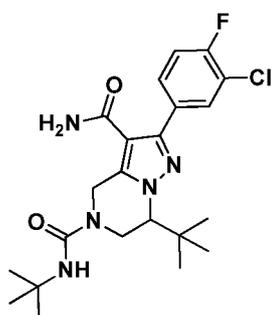


- 5 Intermedio **A117C**: 7-(*tert*-butil)-3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



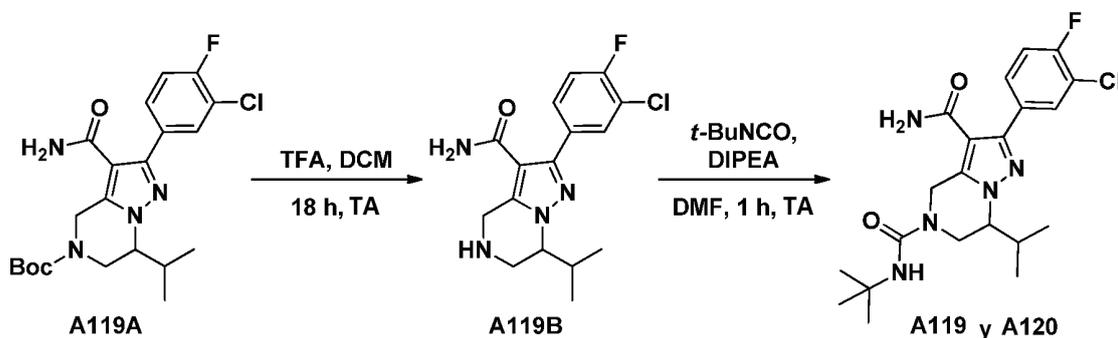
- 10 El Intermedio **A117C** se preparó usando una estrategia de síntesis análoga a la empleada para la preparación del Intermedio **A1N** (bosquejada en el Esquema 57). El Intermedio **A117B** se usó sustituyendo al Intermedio **A1B** en la reacción de acoplamiento de Mitsunobu inicial. MS(ES) $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

- 15 Compuestos **A117** y **A118**: *N*⁵-7-Di-*tert*-butil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

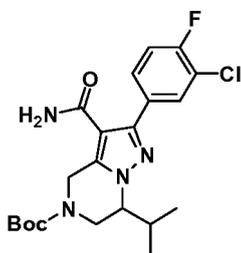


- 20 A una solución del Intermedio **A117C** (0,305 g, 0,676 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (0,313 ml, 4,06 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 18 h. Después, la reacción se concentró a presión reducida y la sal de bis TFA en bruto Intermedio obtenido **A117D** (0,314 g, >98 % de rendimiento) se usó en la siguiente reacción sin purificación alguna. A una solución del Intermedio **A117D** (0,05 g, 0,713 mmol) en DMF (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (0,124 ml, 0,713 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (0,041 g, 0,413 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el producto racémico. El compuesto se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando SFC preparativa: CHIRALPAK® AD, 30 x 250 mm, columna de 5 μ m eluyendo con 10 % de EtOH en CO₂ a 70 ml/min y 150 bar, controlado por UV a 254 nm. El primer enantiómero de elución, $t_r = 9,3$ min: (**R**)-**A117** y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 11,2$ min: (**S**)-**A118** se separaron de este modo. MS(ES) $m/z = 450$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. = 1,98 y 2,86 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 6H), 5,19 - 4,72 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,42 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

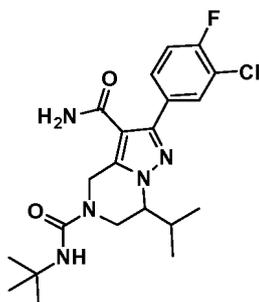
Esquema 84



- 5 Intermedio **A119A**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de terc-butilo



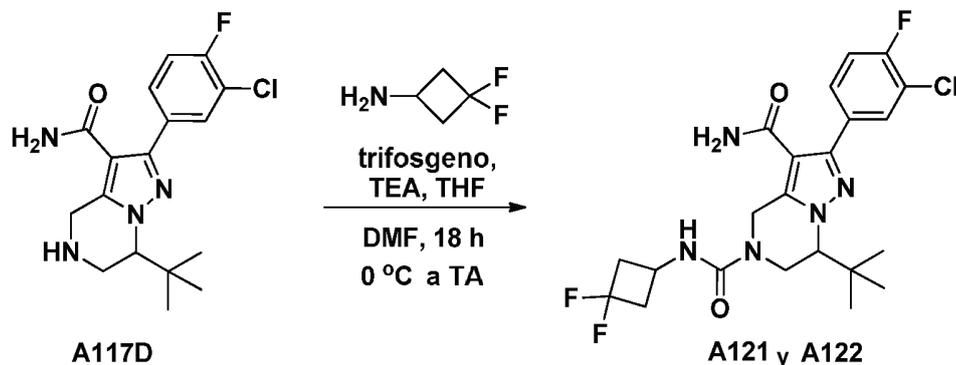
- 10 El intermedio **A119A** se preparó usando una estrategia de síntesis análoga a la empleada para la preparación del Intermedio **A117C**. Un amino alcohol análogo al Intermedio **A117B** se preparó comenzando con el 2-(*iso*-propil)oxirano y se usó sustituyendo al Intermedio **A1B** en la reacción de acoplamiento de Mitsunobu inicial. MS(ES) *m/z* = 437 [M+H]⁺.
- 15 Compuestos **A119** y **A120**: *N*⁶-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



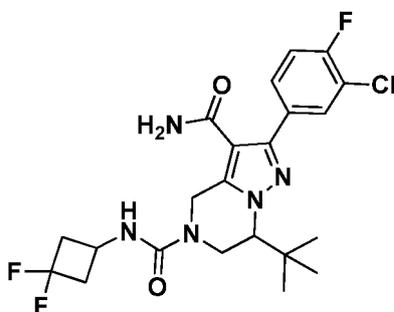
- 20 Los compuestos **A119** y **A120** se prepararon de forma análoga a los Compuestos **A117** y **A118** usando el Intermedio **A119A**. El compuesto racémico obtenido de HPLC preparativa se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min El primer enantiómero de elución, *t_r* = 8,4 min: (**R**)-**A119** y el segundo enantiómero de elución, *t_r* = 15,5 min: (**S**)-**A120** se separaron de este modo. MS(ES) *m/z* = 436 [M+H]⁺; Tiempo de ret. = 1,77 y 2,79 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,66 - 7,72 (1 H, m), 7,41 - 7,49 (1 H, m), 7,15 - 7,38 (2 H, m), 6,08 - 6,21 (1 H, m), 4,62 - 4,77 (2 H, m), 4,08 (1 H, d, *J* = 4,77 Hz), 3,85 - 3,97 (1 H, m), 3,61 (1 H, dd, *J* = 13,76, 3,85 Hz), 3,28 - 3,37 (1 H, m), 2,29 - 2,43 (1 H, m), 1,21 - 1,32 (9 H, m), 0,99 (3 H, d, *J* = 6,97 Hz), 0,85 (3 H, d, *J* = 6,97 Hz).

30

Esquema 85



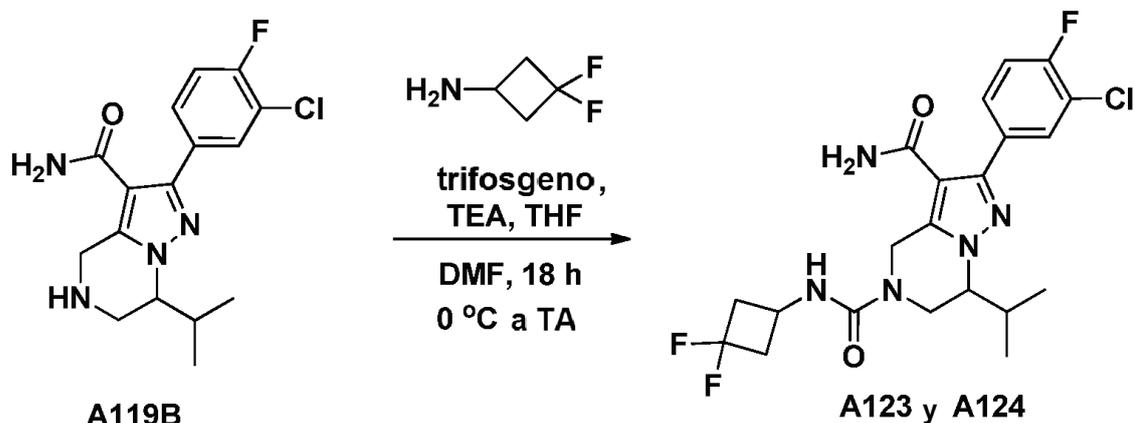
- 5 Compuestos **A121** y **A122**: 7-(*terc*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*5-(3,3-difluorociclobutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



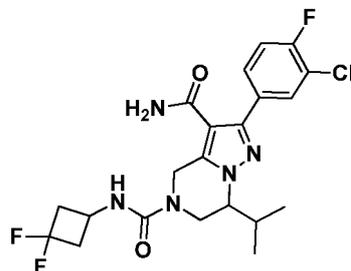
- 10 A una solución agitada y enfriada con hielo de trifosgeno (0,023 g, 0,078 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de 3,3-difluorociclobutanamina, HCl (0,030 g, 0,208 mmol) y TEA (0,085 ml, 0,607 mmol) en THF (3 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. antes de la adición de una solución del Intermedio **A117D** (0,035 g, 0,104 mmol) y TEA (0,085 ml, 0,607 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante una noche. Se concentró y el material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que
- 15 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el compuesto racémico que se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min El primer enantiómero de elución, $t_r = 11,5$ min: (**R**)-**A121** y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 21,9$ min: (**S**)-**A122** se separaron de este modo. MS(ES) $m/z = 484$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. = 1,81 y 2,80 min.
- 20 (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (1 H, dd, $J = 6,97, 1,83$ Hz), 7,62 - 7,72 (1 H, m), 7,47 (1 H, t, $J = 9,17$ Hz), 7,22 - 7,43 (2 H, m), 7,17 (1 H, d, $J = 6,60$ Hz), 4,86 (1 H, d, $J = 17,24$ Hz), 4,59 (1 H, d, $J = 17,24$ Hz), 4,49 (1 H, d, $J = 14,30$ Hz), 3,97 - 4,11 (2 H, m), 3,28 (1 H, dd, $J = 14,12, 3,85$ Hz), 2,76 - 2,90 (3 H, m), 2,57 - 2,70 (2 H, m), 0,98 (9 H, s).

25

Esquema 86



Compuestos **A123** y **A124**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁵-(3,3-difluorociclobutil)-7-isopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

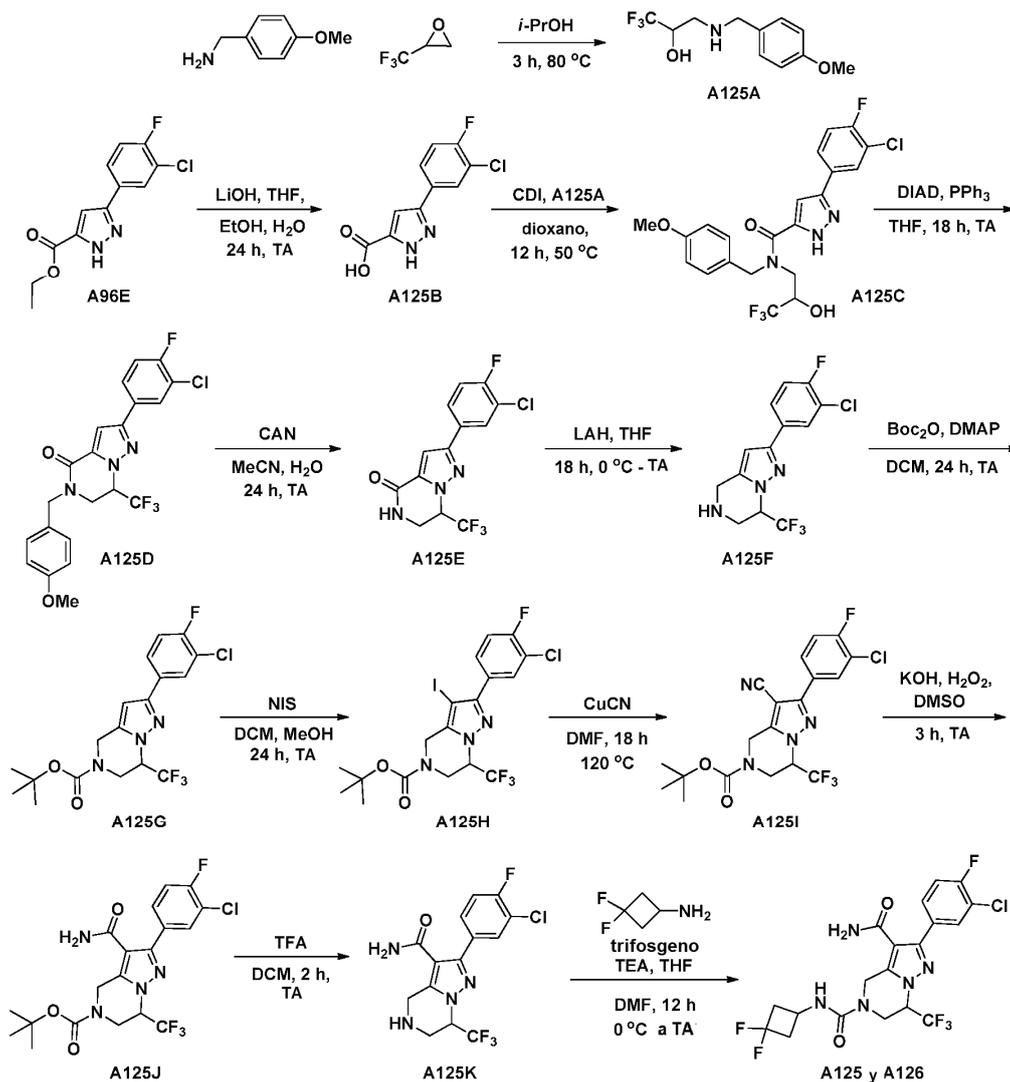


5

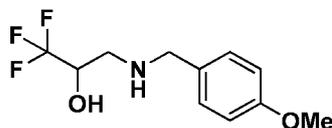
Los compuestos **A123** y **A124** se prepararon de forma análoga a los Compuestos **A121** y **A122** usando el Intermedio **A119B**. El compuesto racémico obtenido de HPLC preparativa se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 μm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min El primer enantiómero de elución, $t_r = 11,5$ min: (**R**)-**A123** y el segundo enantiómero de elución, $t_r = 21,9$ min: (**S**)-**A124** se separaron de este modo. MS(ES) $m/z = 484$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. = 1,61 y 2,69 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (1 H, d, $J = 6,97$ Hz), 7,64 - 7,71 (1 H, m), 7,47 (1 H, t, $J = 9,17$ Hz), 7,23 - 7,41 (3 H, m), 4,68 - 4,83 (2 H, m), 4,11 (1 H, d, $J = 4,77$ Hz), 3,96 - 4,07 (2 H, m), 3,64 (1 H, dd, $J = 13,75, 3,48$ Hz), 2,59 - 2,72 (2 H, m), 2,35 (1 H, dd, $J = 13,39, 6,42$ Hz), 0,95 - 1,02 (3 H, m), 0,85 (3 H, d, $J = 6,60$ Hz).

15

Esquema 87



Intermedio **A125**: 1,1,1-Trifluoro-3-((4-metoxibencil)amino)propan-2-ol



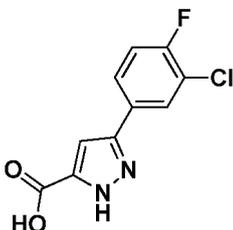
5

A una solución de 2-(trifluorometil)oxirano (2,00 g, 17,8 mmol) en *iso*-propanol (20 ml) en un tubo de presión se añadió (4-metoxifenil)metanamina (7,35 g, 53,5 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener el Intermedio **A125A** (3,1 g, 70,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES) $m/z = 287 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,25 (s a, 1H), 4,04 (td, $J = 7,8, 3,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,74 - 2,55 (m, 2H), 2,08 (s a, 1H).

10

Intermedio **A125B**: Ácido 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

15

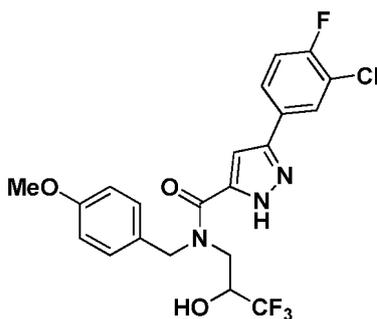


A una solución del Intermedio **A96E** (5,0 g, 18,6 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (20 ml) a TA se añadió una solución de LiOH (5,35 g, 223 mmol) en agua (6,67 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó a un pH de 2 usando una solución ac. conc. de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener el Intermedio **A125B** (3,02 g, 67,4 % de rendimiento). El producto se usó tal cual sin purificación adicional. MS(ES) $m/z = 241 [M+H]^+$.

20

25

Intermedio **A125C**: 3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



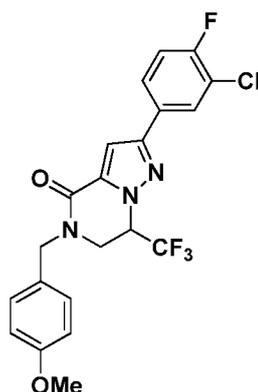
30

A una solución del Intermedio **A125B** (0,8 g, 3,32 mmol) en 1,4-dioxano calentado a 50 °C se añadió CDI (0,593 g, 3,66 mmol). La reacción se calentó durante 30 min, y se añadió el Intermedio **A125A** (0,911 g, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. más a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua una vez enfriada a TA y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125C** (1,015 g, 64,7 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 472 [M+H]^+$.

35

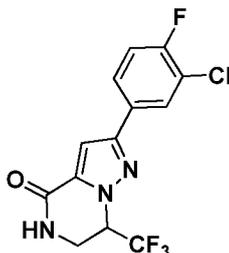
Intermedio **A125D**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-(4-metoxibencil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona

40



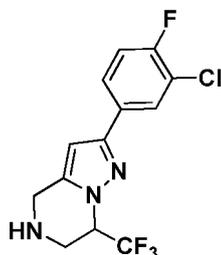
5 A una solución agitada y enfriada con hielo de trifenilfosfina (0,733 g, 2,80 mmol) en THF (30 ml) se añadió DIAD (0,544 ml, 2,80 mmol) dando como resultado una solución de color amarillo lechosa y espesa. Después de 10 min., se añadió una solución del Intermedio **A125C** (1,015 g, 2,151 mmol) en THF (5,0 ml). La reacción se dejó calentar entonces a TA y agitar durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125D** (0,614 g, 62,8 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 454 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,88 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 8,6, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 4H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 4H).

15 Intermedio **A125E**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



20 A una solución del Intermedio **A125D** (0,405 g, 0,892 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (0,556 ml) a TA se añadió CAN (1,957 g, 3,57 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna XTERRA® de 30 x 100 mm y 30-100 % de B, gradiente de 18 minutos, pase de 20 minutos. (Disolvente A: 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA; Disolvente B: 10 % de agua, 90 % de metanol, TFA al 0,1 %). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener el Intermedio **A125E** (0,1 g, 34 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 334 [M+H]⁺.

25 Intermedio **A125F**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

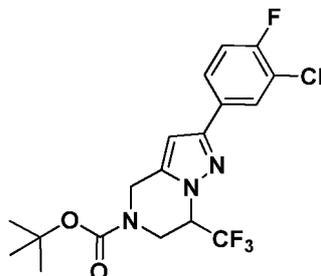


30 A una solución del Intermedio **A125E** (0,1 g, 0,300 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de LiAlH₄ (0,180 ml, 0,360 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió un equivalente adicional de LAH y la solución se calentó a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de una solución ac. saturada de sal de Rochelle. Después, la solución se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-80 % de

35

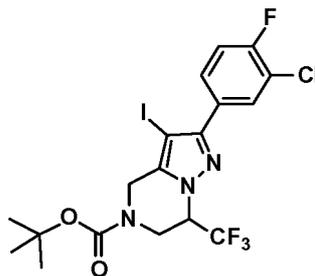
EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125F** (0,06 g, 63 % de rendimiento, contaminado con 15 % del producto secundario de des-cloro). MS(ES) $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

- 5 Intermedio **A125G**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



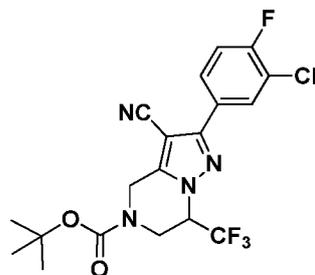
- 10 A una solución del Intermedio **A125F** (0,06 g, 0,188 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,065 ml, 0,469 mmol), DMAP (1,146 mg, 9,38 μ mol) y Boc₂O (0,061 g, 0,282 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125G** (0,055 g, 70 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A125H**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-yodo-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 A una solución del Intermedio **A125G** (0,055 g, 0,131 mmol) en una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (2,5 ml) se añadió NIS (0,088 g, 0,393 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 90 min, se añadió otro equivalente de NIS y la solución resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío dando el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125H** (0,059 g, 83 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 546$ $[M+H]^+$.

- 30 Intermedio **A125I**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-ciano-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

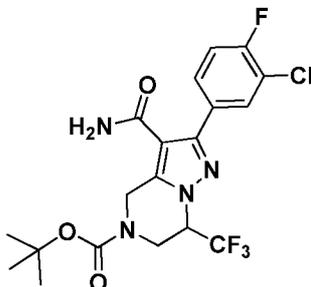


- 35 A una solución del Intermedio **A125H** (0,115 g, 0,245 mmol) en DMF (20 ml) se añadió CuCN (0,055 g, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE®, la torta de filtro se lavó con EtOAc y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron

y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A125I** (0,075 g, 83 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 369$ [M+H]⁺.

Intermedio **A125J**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

5

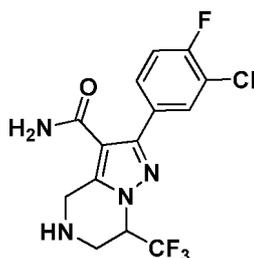


A una solución del Intermedio **A125I** (0,061 g, 0,137 mmol) en EtOH (10 ml) a TA se añadió una solución ac. 5 M de KOH (0,137 ml, 0,686 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (0,280 ml, 2,74 mmol, 30 % p/v en H₂O) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de MeOH en DCM). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener el Intermedio **A125J** (0,046 g, 72 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 463$ [M+H]⁺.

10

15

Intermedio **A125K**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida, TFA

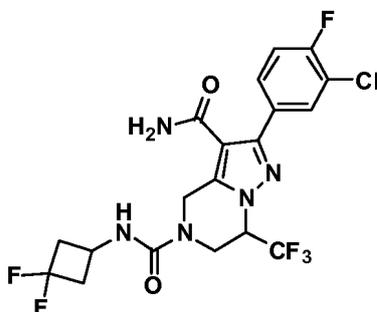


20

A una solución del Intermedio **A125J** (0,141 g, 0,305 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (0,141 ml, 1,828 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró para obtener el Intermedio en bruto **A125K** (0,145 g, 0,304 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de la sal de TFA. El producto se usó tal cual sin purificación adicional. Se supuso que el rendimiento fue cuantitativo. MS(ES) $m/z = 363$ [M+H]⁺.

25

Compuestos **A125** y **A126**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(3,3-difluorociclobutil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



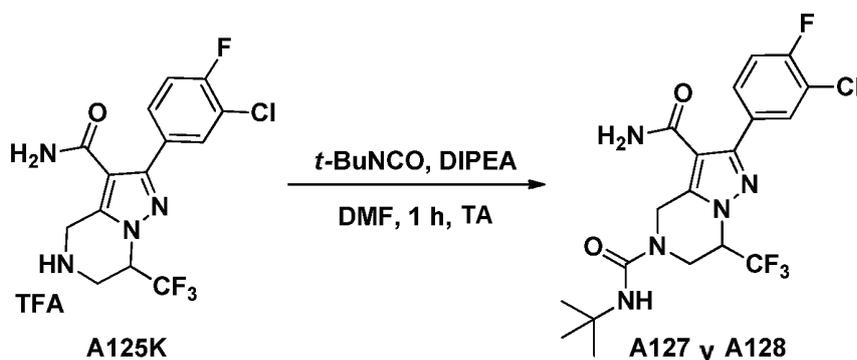
30

A una suspensión enfriada con hielo y agitada de trifosgeno (0,034 g, 0,114 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de 3,3-difluorociclobutanamina HCl (0,044 g, 0,303 mmol) y TEA (0,085 ml, 0,607 mmol) en THF (3 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. antes de la introducción de una solución de **A125K** (0,055 g, 0,152 mmol) y TEA (0,085 ml, 0,607 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener el producto como un racemato, purificado por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el compuesto racémico que se purificó adicionalmente a

35

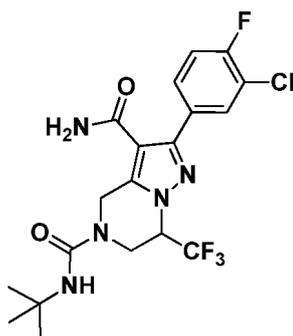
través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 µm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min El primer enantiómero de elución, t_r = 22,1 min: **(S)-A125** y el segundo enantiómero de elución, t_r = 25,2 min: **(R)-A126** se separaron de este modo. MS(ES) m/z = 496 [M+H]⁺; Tiempo de ret. = 1,66 y 2,35 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,78 - 4,47 (m, 2H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,60 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,71 - 2,55 (m, 2H).

Esquema 88



10

Compuestos **A127** y **A128**: *N*⁵-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida



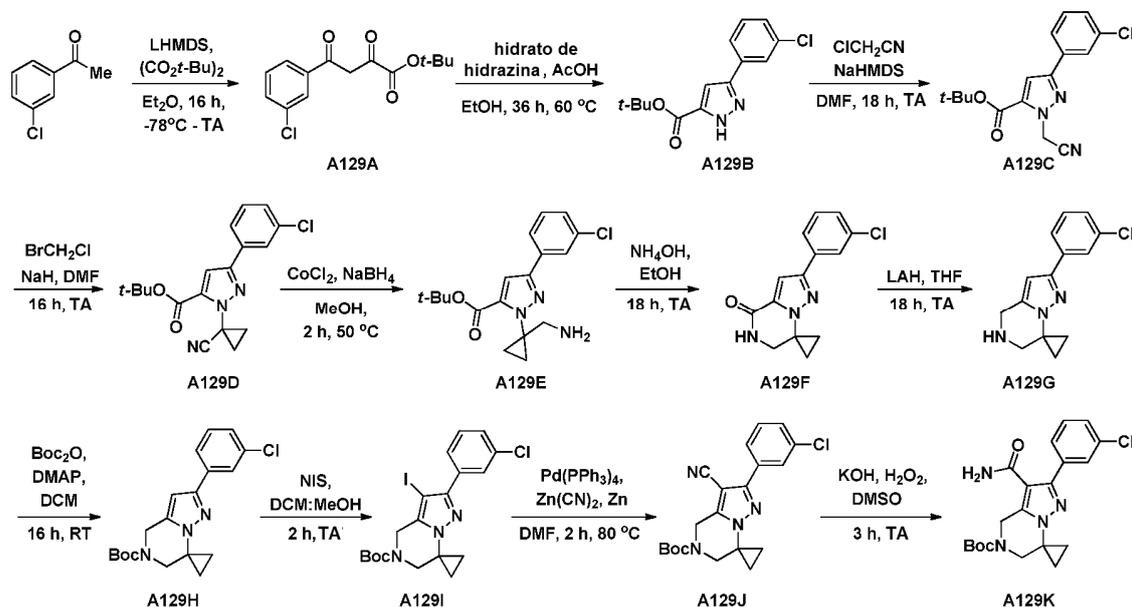
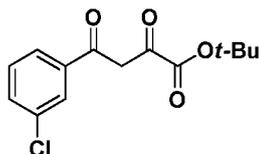
15

A una solución de **A125K** (0,055 g, 0,152 mmol) en DMF (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (0,132 ml, 0,758 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (0,030 g, 0,303 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y entonces se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de evaporación centrífuga para obtener el compuesto racémico que se purificó adicionalmente a través de separación quiral usando HPLC preparativa: CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, columna de 10 µm eluyendo con 80 % de heptano con 0,1 % de dietilamina: 20 % de EtOH a 15 ml/min El primer enantiómero de elución, t_r = 15,2 min: **(S)-A127** y el segundo enantiómero de elución, t_r = 18,4 min: **(R)-A128** se separaron de este modo. MS(ES) m/z = 462 [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC = 1,71 y 3,02 min. (Métodos H e I respectivamente). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

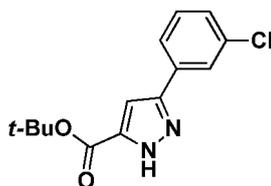
20

25

Esquema 89

5 Intermedio **A129A**: 4-(3-Clorofenil)-2,4-dioxobutanoato de *tert*-butilo

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 3'-cloroacetofenona (1,015 ml, 7,82 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) se dejó enfriar a -78°C durante 15 minutos antes de la adición lenta de una solución 1,0 M de LHMDS (8,60 ml, 8,60 mmol) en THF. La formación de enolato se dejó en agitación durante 45 minutos a -78°C , después de lo cual se añadió oxalato de di-*tert*-butilo (1,898 g, 9,38 mmol) como una única porción. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se dejó calentar a TA y agitar durante 18 horas. La solución de color verde oscuro se inactivó entonces con 50 ml de una solución ac. 1,0 M de HCl. Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 100 % de hexanos a una solución 80:20 de hexanos:EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129A** (2,17 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,94 - 7,99 (1 H, m), 7,86 (1 H, dt, $J = 7,78, 1,38$ Hz), 7,58 (1 H, ddd, $J = 7,97, 2,20, 1,13$ Hz), 7,43 - 7,49 (1 H, m), 6,94 - 6,99 (1 H, m), 1,58 - 1,63 (9 H, m).

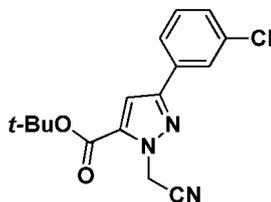
Intermedio **A129B**: 3-(3-Clorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

25 A una solución del Intermedio **A129A** (2,17 g, 7,68 mmol) en etanol (80 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,471 ml, 7,68 mmol, 80 % en peso). La solución se dejó en agitación durante 18 h a TA. Hubo poca conversión al pirazol deseado, por lo que en este punto se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se inactivó mediante la adición de una solución ac. saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129B** (1,82 g, 83 %) en

forma de un sólido cristalino de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,70 - 14,15 (1 H, m), 7,93 (1 H, t, $J = 1,76$ Hz), 7,83 (1 H, d, $J = 7,28$ Hz), 7,22 - 7,53 (3 H, m), 1,51 - 1,59 (9 H, m).

Intermedio **A129C**: 3-(3-clorofenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

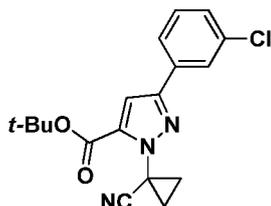
5



A un matraz cargado con una solución enfriada con hielo del Intermedio **A129B** (1,82 g, 6,53 mmol) en DMF (15 ml) se añade una solución 2,0 M de NHMSD en THF (3,43 ml, 6,86 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 5 minutos y el baño de hielo se retiró subsiguientemente, se añadió cloroacetronitrilo (0,456 ml, 7,19 mmol), que se había recién pasado a través de una columna de CELITE® y bicarbonato sódico, a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a 22 °C y agitar durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1,0 ml de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La reacción se diluyó con agua y EtOAc a partes iguales y la mezcla resultante se dejó en agitación vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color naranja. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129C** (1,87 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 261,91$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{OtBu}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,78 - 7,83 (1 H, m), 7,66 - 7,73 (1 H, m), 7,31 - 7,40 (2 H, m), 7,08 - 7,15 (1 H, m), 5,50 - 5,60 (2 H, m), 1,59 - 1,69 (9 H, m).

20

Intermedio **A129D**: 3-(3-Clorofenil)-1-(1-cianociclopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de *tert*-butilo



25

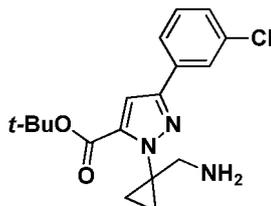
A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A129C** (1,87 g, 5,88 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,844 ml, 7,36 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro sódico (0,588 g, 14,71 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones. La solución turbia de color naranja se dejó calentar lentamente a TA durante varias horas. La reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h antes de inactivar con la adición de 10 ml de una solución ac. saturada de NH_4Cl . La mezcla se repartió entonces en agua y EtOAc a partes iguales (250 ml de cada uno) mediante agitación vigorosa durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (una columna REDISEP® de 80 g eluyendo con un gradiente de 0-50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129D** (1,02 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 287,96$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{OtBu}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,78 - 7,82 (1 H, m), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,33 - 7,37 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 1,67 (9 H, s), 1,64 (2 H, s), 1,54 - 1,58 (2 H, m).

30

35

Intermedio **A129E**: 1-(1-(Aminometil)ciclopropil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

40

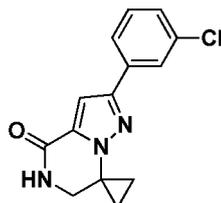


45

A una solución del Intermedio **A129D** (0,211 g, 0,613 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió cloruro de cobalto (II) (0,239 g, 1,838 mmol). La solución de color púrpura brillante se dejó enfriar a 0 °C antes de la adición lenta y cuidadosa de borohidruro sódico (0,232 g, 6,13 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de agitar durante dos horas, la reacción se dejó enfriar a TA y la mezcla heterogénea se

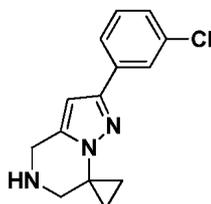
introdujo a través de un embudo de vidrio fritado empaquetado con un lecho corto de CELITE®. El filtrado se diluyó con EtOAc y 100 ml de una solución 1,0 M de HCl. La solución acuosa ácida disolvió la totalidad de las sales de cobalto (cambio de color de pardo oscuro a rosa claro). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 7 con una solución ac. 1,0 M de NaOH. La capa orgánica se separó entonces y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro, el Intermedio **A129E** (0,213 g, 100 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 273,9$ $[M+H_2O-OtBu]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,74 - 7,85 (1 H, m), 7,59 - 7,69 (1 H, m), 7,21 - 7,34 (1 H, m), 6,98 - 7,06 (1 H, m), 3,06 (2 H, s), 1,54 - 1,63 (9 H, m), 1,29 - 1,42 (4 H, m), 1,08 - 1,16 (2 H, m).

Intermedio **A129F**: 2'-(3-Clorofenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazin]-4'-ona



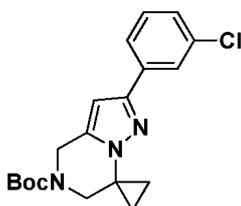
A una solución del Intermedio **A129E** (0,213 g, 0,612 mmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió hidróxido de amonio (0,954 ml, 24,5 mmol, 40 % en peso). La solución de color oscuro se dejó en agitación a TA durante 18 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La solución acuosa se neutralizó a pH = 7 usando una solución ac. 1,0 M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A129F** (0,118 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 273,9$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,80 - 7,84 (1 H, m), 7,65 (1 H, dt, $J = 7,34, 1,47$ Hz), 7,28 - 7,37 (2 H, m), 7,15 - 7,19 (1 H, m), 6,59 (1 H, s), 3,68 - 3,74 (2 H, m), 1,71 - 1,77 (2 H, m), 1,08 - 1,15 (2 H, m).

Intermedio **A129G**: 2'-(3-Clorofenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]



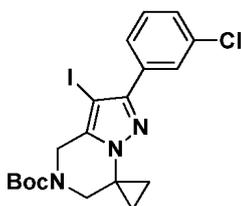
Una solución del Intermedio **A129F** (0,166 g, 0,606 mmol) en THF anhidro (6,1 ml) colocada en una atmósfera de N_2 se dejó enfriar a -5 °C. Se añadió una solución 1,0 M de LAH (1,456 ml, 1,456 mmol) en THF gota a gota. El baño de hielo se retiró una vez que hubo remitido el burbujeo. La reacción se dejó calentar entonces a TA y agitar durante 18 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con la adición secuencial de 1,5 ml de H_2O , 1,5 ml de una solución ac. al 15 % de NaOH y 4,5 ml de H_2O . El baño de refrigeración se retiró y la mezcla bifásica se dejó en agitación a TA durante 30 min. Se añadió $MgSO_4$ anhidro a la mezcla y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se lavó dos veces con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica del filtrado se separó, la capa acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color verde pálido. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129G** (0,115 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 260,0$ $[M+H]^+$.

Intermedio **A129H**: 2'-(3-Clorofenil)-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



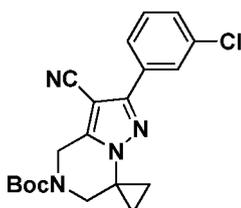
A un vial de reacción de 20 ml, cargado con una solución del Intermedio **A129G** (0,175 g, 0,674 mmol) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (0,376 ml, 2,70 mmol) y DMAP (4,12 mg, 0,034 mmol). A la solución homogénea resultante se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (221 mg, 1,011 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de una solución ac. saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 0 a 40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129H** (0,240 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro. EM(ES): $m/z = 360,08 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,75 (1 H, t, $J = 1,76$ Hz), 7,61 (1 H, d, $J = 7,53$ Hz), 7,21 - 7,34 (2 H, m), 6,35 (1 H, s), 4,80 (2 H, s a), 3,81 (2 H, s), 1,63 - 1,69 (2 H, m), 1,50 - 1,54 (9 H, m), 0,95 - 1,08 (2 H, m).

Intermedio **A129I**: 2'-(3-Clorofenil)-3'-yodo-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]- 5'(6'H)-carboxilato de *terc*-butilo



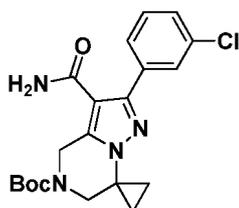
A un matraz cargado con una solución del Intermedio **A129H** (241 mg, 0,670 mmol) en una solución 4:1 de DCM (5,4 ml) y MetOH (1,4 ml), se añadió NIS (452 mg, 2,009 mmol) y la solución se dejó en agitación a 22 °C. Después de 1 h, los volátiles se retiraron a presión reducida y el aceite de color rojo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129I** (0,270 g, 83 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 485,8 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,78 - 7,82 (1 H, m), 7,73 (1 H, dt, $J = 6,59, 1,98$ Hz), 7,32 - 7,37 (2 H, m), 4,59 - 4,76 (2 H, m), 3,82 (2 H, s a), 1,65 (2 H, s), 1,52 (9 H, s), 1,04 (2 H, s a).

Intermedio **A129J**: 7'-(3-clorofenil)-8'-ciano-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirrolo[1,2-a]pirazina]- 2'(3H)-carboxilato de *terc*-butilo



A un matraz cargado con el Intermedio **A129I** (267,4 mg, 0,550 mmol), se añadió Pd(Ph₃P)₄ (63,6 mg, 0,055 mmol), dicianocinc (71,1 mg, 0,606 mmol) y cinc (7,20 mg, 0,110 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y los contenidos se desgasificaron con N₂ durante 5 min. Se añadió DMF (2,4 ml) y la solución de color amarillo se desgasificó durante 5 min más. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo (3 x 50 ml) con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 25-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129J** (0,186 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 385,0 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,89 (1 H, d, $J = 1,00$ Hz), 7,81 - 7,86 (1 H, m), 7,29 - 7,40 (2 H, m), 4,92 (2 H, s a), 3,84 (2 H, s), 1,66 - 1,71 (2 H, m), 1,52 (9 H, s), 1,10 (2 H, d, $J = 2,51$ Hz).

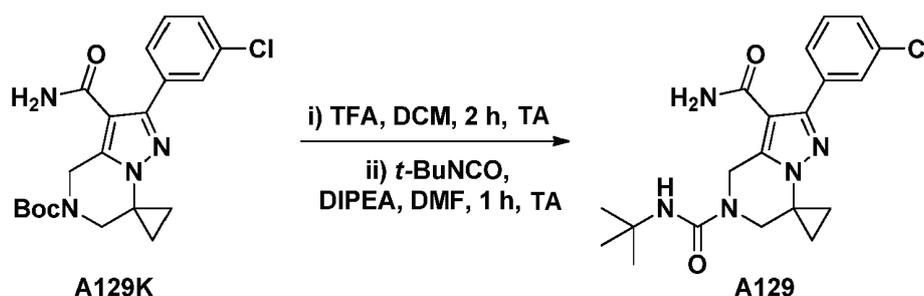
Intermedio **A129K**: 8'-Carbamoil-7'-(3-clorofenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-pirrolo[1,2-a]pirazina]- 2'(3'H)-carboxilato de *terc*-butilo



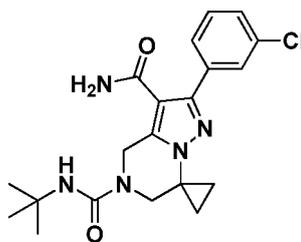
5 A una solución del Intermedio **A129J** (0,145 g, 0,377 mmol) en DMSO (2 ml) a TA se añadió gota a gota una solución ac. 5 M de KOH (0,38 ml, 1,884 mmol) seguido de una solución al 30 % en peso de H₂O₂ (0,77 ml, 0,754 mmol). La reacción se dejó en agitación a 22 °C durante 3 h después de lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc y agua a partes iguales. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 75-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A129K** (0,117 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 403,08 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,67 (2 H, s a), 7,35 - 7,58 (4 H, m), 5,31 - 6,03 (2 H, m), 4,96 - 5,15 (2 H, m), 3,82 (2 H, s), 1,59 - 1,69 (2 H, m), 1,42 - 1,57 (9 H, m), 0,94 - 1,17 (2 H, m).

15

Esquema 90



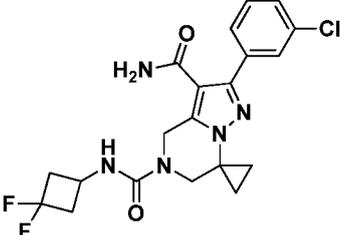
20 Compuesto **A129**: N⁶-(*tert*-Butil)-2'-(3-clorofenil)-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-*a*]pirazina]-3',5'(6'H)-dicarboxamida



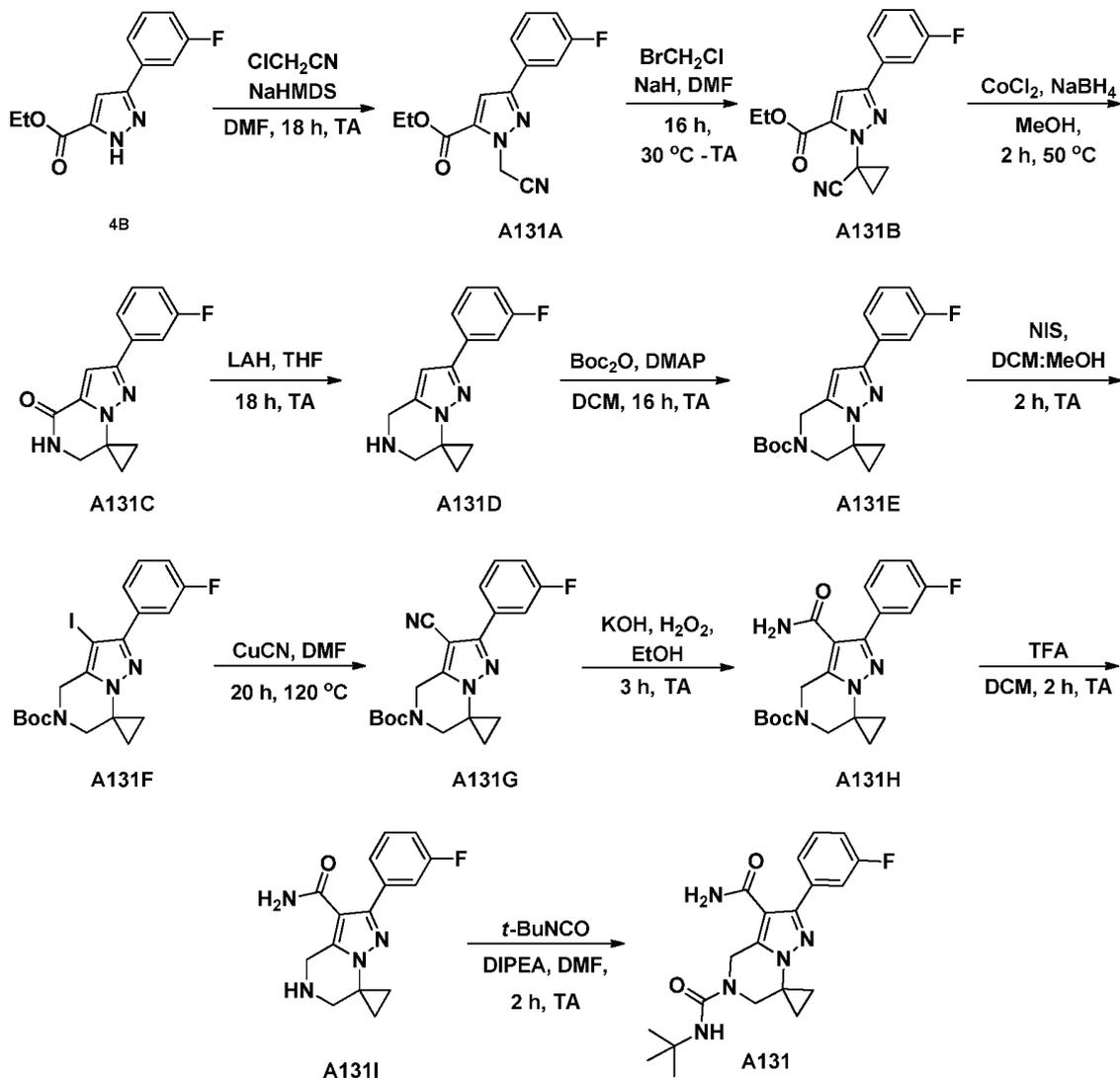
25 El Compuesto **A129** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A106** haciendo reaccionar **A129K** desprotegido con 2-isocianato-2-metilpropano. El producto se purificó por HPLC preparativa (0,0202 g, 50 %): EM(ES): *m/z* = 402,2 [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,73 min y 2,62 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (1 H, s), 7,55 - 7,63 (1 H, m), 7,12 - 7,46 (4 H, m), 6,22 (1 H, s), 4,78 (2 H, s), 3,82 (2 H, s), 1,38 - 1,46 (2 H, m), 1,23 - 1,32 (9 H, m), 1,03 - 1,10 (2 H, m).

30 El Compuesto descrito en la Tabla 56 se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A129** haciendo reaccionar el Intermedio **A129K** desprotegido con el ácido carboxílico correspondiente.

Tabla 56

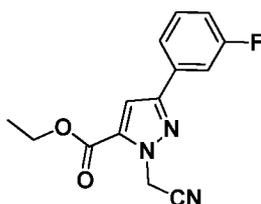
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A130		2'-(3-Clorofenil)-N ^{6'} -(3,3-difluorociclobutil)-4'H-espiro [ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-3',5'(6'H)-dicarboxamida	436,4	1,54 2,60	H I

Esquema 91



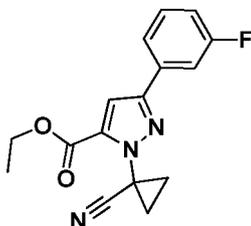
5

Intermedio **A131A**: 1-(Cianometil)-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



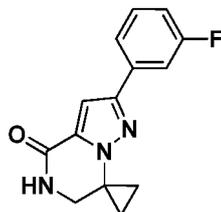
5 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **4B** (7,0 g, 29,9 mmol) en DMF (45 ml), se añade gota a gota una solución de LHMDs (31,4 ml, 31,4 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se deja en agitación durante 5 min. y el baño de hielo se retira subsiguientemente. Se añadió 2-cloroacetonitrilo (2,482 g, 32,9 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a TA y agitar durante 18 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1,0 ml de una solución ac. sat. de NH₄Cl. La reacción se diluyó con agua y EtOAc a partes iguales y la mezcla resultante se dejó en agitación vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 120 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A131A** (6,15 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ES) *m/z* = 274 [M+H]⁺.

15 Intermedio **A131B**: 1-(1-cianociclopropil)-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



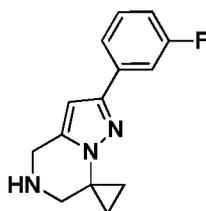
20 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A131A** (3,75 g, 13,72 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (2,362 g, 16,47 mmol) en DMF (40 ml) se añadió NaH (1,372 g, 34,3 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones. La solución turbia de color naranja se dejó calentar lentamente a TA y agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución ac. saturada de NH₄Cl. La mezcla se repartió en una mezcla de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color naranja en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A131B** (0,51 g, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS(ES) *m/z* = 300 [M+H]⁺.

Intermedio **A131C**: 2'-(3-Fluorofenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazin]-4'-ona



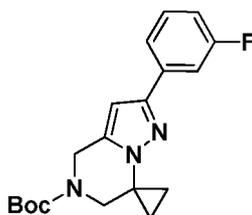
30 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A131B** (0,4 g, 1,336 mmol) y cloruro de cobalto (II) (0,521 g, 4,01 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió lentamente borohidruro sódico (0,506 g, 13,36 mmol). La solución se volvió instantáneamente de color negro con un desprendimiento de gas vigoroso. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A131C** (0,16 g, 47 %). MS(ES) *m/z* = 258 [M+H]⁺.

40 Intermedio **A131D**: 2'-(3-Fluorofenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]



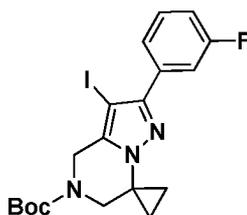
5 A una solución agitada del Intermedio **A131C** (0,16 g, 0,622 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera inerte de nitrógeno a -10 °C se añadió gota a gota una solución 1,0 M de LiAlH₄ (1,866 ml, 1,866 mmol) en THF. La reacción se dejó alcanzar lentamente TA. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a TA y después se calentó a 50 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución saturada de sal de Rochelle a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener el Intermedio **A131D** (0,14 g, 0,575 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó tal cual sin purificación adicional. MS(ES) *m/z* = 244 [M+H]⁺.

10 Intermedio **A131E**: 2'-(3-Fluorofenil)-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



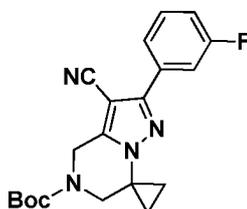
15 A una solución del Intermedio **A131D** (0,14 g, 0,575 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió TEA (0,289 ml, 2,072 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,188 g, 0,863 mmol). La solución se dejó en agitación durante una noche a TA. Se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A131E** (0,156 g, 79 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 344 [M+H]⁺.

20 Intermedio **A131F**: 2'-(3-Fluorofenil)-3'-yodo-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]- 5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



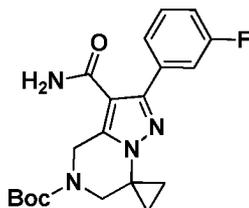
25 A una solución del Intermedio **A131E** (0,156 g, 0,454 mmol) en una solución 4:1 de CH₂Cl₂ (5 ml) y MeOH (1,25 ml) se añadió NIS (0,307 g, 1,363 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA. Después de agitar durante 90 min, la solución se concentró al vacío dando el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A131F** (0,14 g, 66 % de rendimiento). MS(ES) *m/z* = 470 [M+H]⁺.

30 Intermedio **A131G**: 3'-Ciano-2'-(3-fluorofenil)-4'H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]- 5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



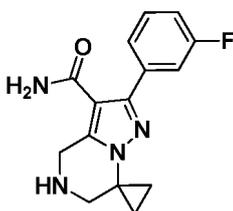
A una solución del Intermedio **A131F** (0,14 g, 0,298 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cianuro de cobre (0,067 g, 0,746 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y el filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio **A131G** (0,091 g, 83 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 369$ [M+H]⁺.

Intermedio **A131H**: 3'-Carbamoil-2'-(3-fluorofenil)-4'-H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]- 5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



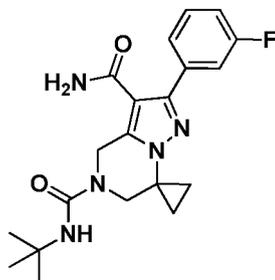
A una solución del Intermedio **A131G** (0,091 g, 0,247 mmol) en EtOH (20 ml) a TA se añadió KOH (0,247 ml, 1,235 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (0,505 ml, 4,94 mmol, 30 % en peso). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y agitar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con el agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de MeOH en DCM). Las fracciones requeridas se concentraron para obtener el Intermedio **A131H** (0,075 g, 79 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 387$ [M+H]⁺.

Intermedio **A131I**: 2'-(3-Fluorofenil)-5',6'-dihidro-4'-H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-3'-carboxamida, TFA



A una solución del Intermedio **A131H** (0,085 g, 0,220 mmol) en DCM (5 ml) a TA se añadió TFA (0,085 ml, 1,100 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener la sal de TFA del Intermedio **A131I** (0,063 g, 0,220 mmol, 100 % de rendimiento). El producto en bruto se usó tal cual sin purificación adicional. Se supuso que el rendimiento fue cuantitativo. MS(ES) $m/z = 287$ [M+H]⁺.

Compuesto **A131**: *N*^{5'}-(*tert*-Butil)-2'-(3-fluorofenil)-4'-H-espiro[ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-3',5'(6'H)-dicarboxamida



A una solución del Intermedio **A131I** (0,085 g, 0,297 mmol) en DMF (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (0,259 ml, 1,484 mmol) y 2-isocianato-2-metilpropano (0,059 g, 0,594 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para obtener el Compuesto **A131** (27,2 mg, 23,7 % de rendimiento). MS(ES) $m/z = 386$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. = 1,58 y 2,46 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,28 (s, 5H), 1,19 (s, 4H), 1,11 - 1,00 (m, 1H).

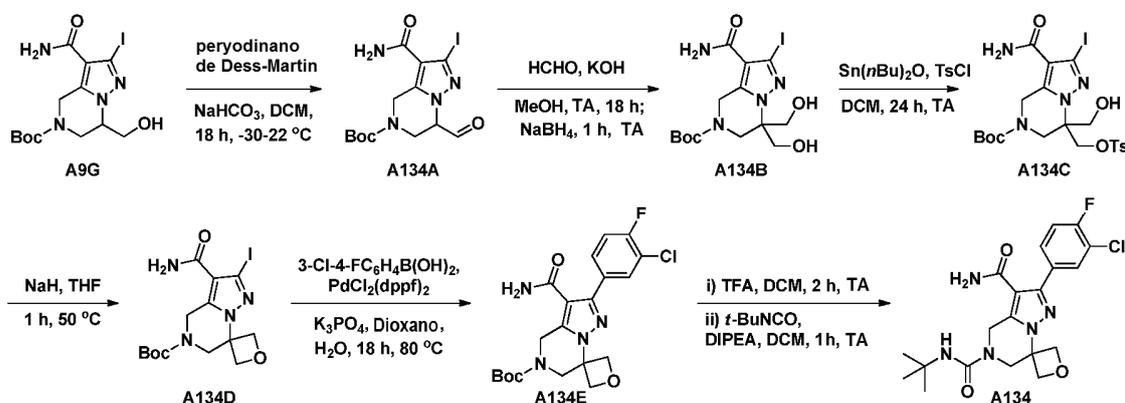
Los Compuestos descritos en la Tabla 57 se prepararon siguiendo la secuencia sintética bosquejada en el Esquema 91 sustituyendo el Intermedio **4B** con el Intermedio **A96E**.

5

Tabla 57

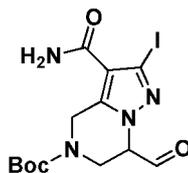
Ej. N.º	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺	Tiempo de ret. (min.)	Método de HPLC
A132		N ⁶ -(<i>tert</i> -Butil)-2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-4'H-espiro [ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina]-3',5'(6'H)-dicarboxamida	420,3	1,68 2,70	H I
A133		2'-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N ^{6'} -(3,3-difluorociclobutil)-4'H-espiro [ciclopropano-1,7'-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazina]-3',5'(6'H)-dicarboxamida	436,4	1,58 2,60	H I

Esquema 92



10

Intermedio **A134A**: 3-carbamoi-7-formil-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

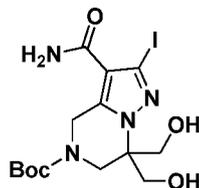


15 Una solución del Intermedio **A9G** (0,421 g, 0,997 mmol) y NaHCO₃ (84 mg, 0,997 mmol) en DCM anhidro (5,0 ml) se dejó enfriar a -30 °C durante varios minutos antes de la adición de peryodinano de Dess-Martin (0,508 g, 1,197 mmol). La reacción se mantuvo a -30 °C durante 2 h después de lo cual la temperatura se dejó gradualmente alcanzar 22 °C. Después de haber agitado durante 18 h, la reacción se diluyó con DCM y una solución ac. saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrae con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un

20

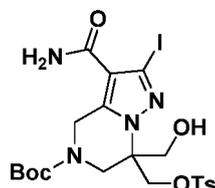
gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A134A** (0,200 g, 47 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 364,9$ $[M+H_2O-OtBu]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 9,62 - 9,78 (1 H, m), 5,81 - 6,83 (2 H, m), 4,49 - 5,55 (4 H, m), 3,58 (1 H, d, $J = 11,80$ Hz), 1,39 - 1,50 (9 H, m).

5 Intermedio **A134B**: 3-Carbamoil-7,7-bis(hidroximetil)-2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



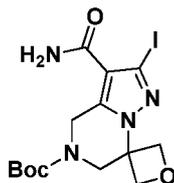
10 A una solución del Intermedio **A134A** (0,200 g, 0,476 mmol) en MeOH (4,0 ml) se añadió gota a gota a TA una solución ac. al 85 % de KOH (2,380 ml, 4,76 mmol) y una solución ac. al 37 % p/p de formaldehído (0,886 ml, 11,90 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h después de lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc y agua a partes iguales. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el Intermedio de β -hidroxi aldehído en bruto. El material en bruto se disolvió en MeOH (2,0 ml) y se trató con $NaBH_4$ (0,036 g, 0,952 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A134B** (0,096 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 397,0$ $[M+H_2O-OtBu]^+$ RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 6,29 - 6,87 (1 H, m), 5,84 - 6,34 (1 H, m), 4,85 - 5,03 (2 H, m), 3,72 - 3,97 (5 H, m), 3,58 (2 H, s a), 1,42 - 1,52 (9 H, m).

25 Intermedio **A134C**: 3-Carbamoil-7-(hidroximetil)-2-yodo-7-((tosiloxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



30 A una solución del Intermedio **A134B** (0,095 g, 0,210 mmol) y óxido de dibutylestaño (0,0261 g, 0,105 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió trietilamina (0,029 ml, 0,210 mmol) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,040 g, 0,210 mmol). La reacción se dejó agitar entonces a 22 °C. Después de 24 h, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A134C** (0,033 g, 26 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 550,9$ $[M+H_2O-OtBu]^+$.

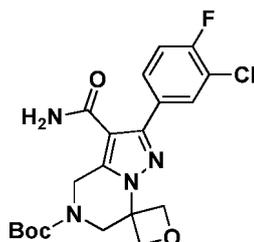
40 Intermedio **A134D**: 3'-Carbamoil-2'-yodo-4'H-espiro[oxetano-3,7'-pirazolo [1,5-a]pirazina-5'(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



45 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A134C** (0,033 g, 0,054 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió NaH (0,005 g, 0,136 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. antes de calentar la mezcla a 50 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con EtOAc y se inactivó con la adición de una solución ac. saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para

proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A134D** (0,018 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 379,0$ $[M+H_2O-OtBu]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 6,43 - 6,90 (1 H, m), 5,38 - 5,70 (1 H, m), 5,19 - 5,29 (2 H, m), 4,87 - 4,99 (2 H, m), 4,61 (2 H, d, $J = 6,78$ Hz), 4,07 - 4,23 (2 H, m), 1,41 - 1,55 (9 H, m).

Intermedio **A134E**: 3'-Carbamoil-2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-4'H-espiro[oxetano-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina-5(6'H)-carboxilato de *tert*-butilo



10

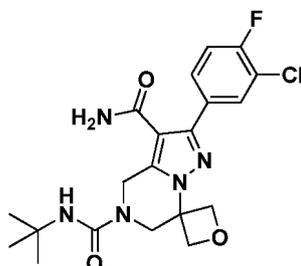
A un vial de presión equipado con una barra de agitación y cargado con el Intermedio **A134D** (0,018 g, 0,041 mmol) se añadió ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (10,8 mg, 0,062 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (3,03 mg, 4,15 μ mol). El vial de reacción se tapó y se purgó con N_2 seco durante 5 minutos. Se añadieron 1,4-dioxano anhidro (1,0 ml) y una solución ac. 2 M de K_3PO_4 (0,062 ml, 0,124 mmol). La pasta de color rojo resultante se dejó calentar a 80 °C durante 18 h en una atmósfera de N_2 . La reacción se dejó enfriar a TA y se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua seguido de dilución con DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 12 g, eluyendo con un 30-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A134E** (0,017 g, 84 %) en forma de una espuma de color blanco. EM(ES): $m/z = 437,0$ $[M+H]^+$.

15

Compuesto **134**: N^5 -(*tert*-Butil)-2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-4'H-espiro[oxetano-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]- 3',5'(6'H)-dicarboxamida

20

25

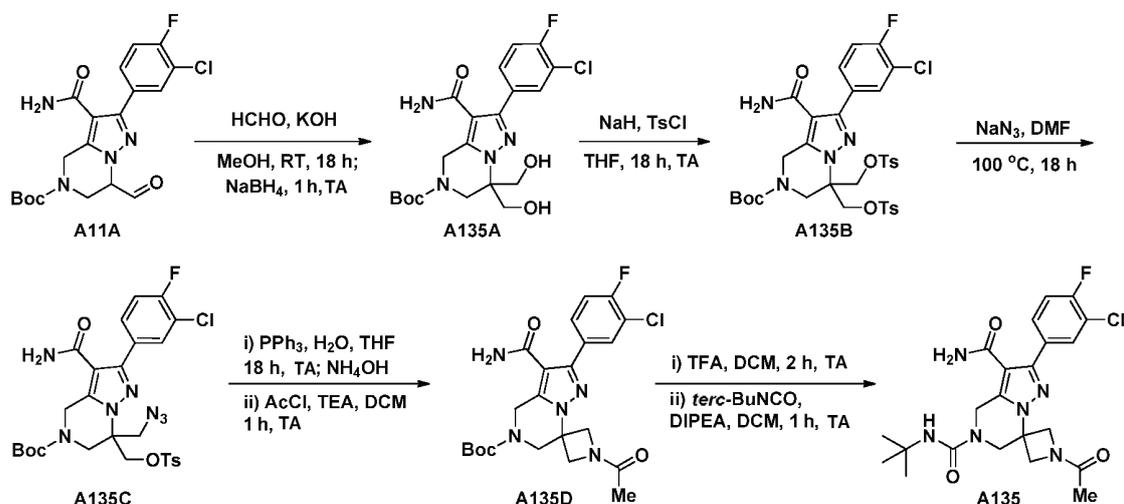


30

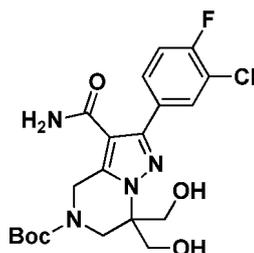
El Compuesto **A134** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A106** haciendo reaccionar **A134E** desprotegido con 2-isocianato-2-metilpropano. El producto se purificó por HPLC preparativa. EM(ES): $m/z = 436,5$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,43 min y 1,43 min. (Métodos H e I); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 - 7,93 (1 H, m), 7,70 - 7,77 (1 H, m), 7,49 (1 H, t, $J = 8,99$ Hz), 7,21 - 7,44 (2 H, m), 6,46 (1 H, d, $J = 15,77$ Hz), 4,98 - 5,08 (2 H, m), 4,60 - 4,71 (4 H, m), 4,18 (2 H, s), 1,23 - 1,31 (9 H, s).

35

Esquema 93

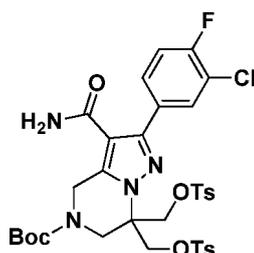


- 5 Intermedio **A135A**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(hidroxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución del Intermedio **A9H** (0,425 g, 1,005 mmol) en MeOH (5,0 ml) a TA se añadió gota a gota una solución ac. al 85 % de KOH (5,03 ml, 10,05 mmol) y una solución ac. al 37 % p/p de formaldehído (1,871 ml, 25,1 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h después de lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc y agua a partes iguales. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el Intermedio de β-hidroxi aldehído en bruto. El material en bruto se disolvió en MeOH (2,0 ml) y se trató con NaBH₄ (0,076 g, 2,010 mmol). Después de agitar a 22 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió en agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 60-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A135A** (0,210 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): *m/z* = 399,0 [M+H₂O-O*t*But]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,64 (1 H, ddd, *J* = 7,84, 7,09, 2,13 Hz), 7,40 - 7,52 (1 H, m), 7,23 - 7,32 (2 H, m), 5,33 - 5,61 (1 H, m), 4,97 (2 H, s), 4,70 - 4,82 (1 H, m), 3,70 - 4,06 (6 H, m), 3,26 - 3,52 (2 H, m), 1,50 - 1,56 (9 H, m).

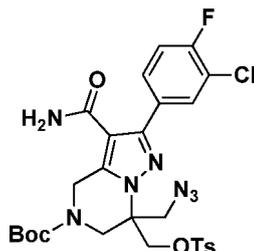
- 25 Intermedio **A135B**: 3-Carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis((tosiloxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



- 30 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A135A** (0,210 g, 0,462 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió NaH (0,0739 g, 0,210 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones. Después de 10 minutos, se añadió una

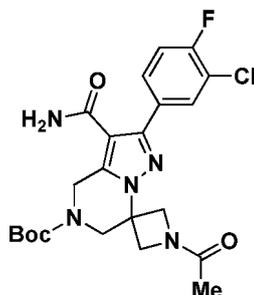
solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,264 g, 1,385 mmol) en THF gota a gota a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a 22 °C. Después de 18 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con una solución ac. saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 40-100 % de EtOAc en hexanos) para separar el bistosilato del producto monotosilato. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A135B** (0,183 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 707,2$ [M+H₂O-OTs]⁺.

- 10 Intermedio **A135C**: 7-(Azidometil)-3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-((tosiloxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



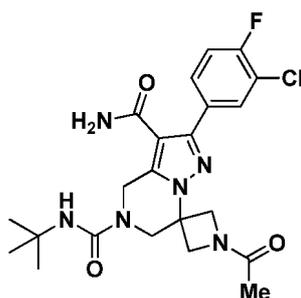
- 15 A una solución del Intermedio **A135B** (0,092 g, 0,121 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió azida sódica (9,40 mg, 0,145 mmol). La reacción se dejó calentar a 80 °C durante 18 h seguido de 20 h a 100 °C. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre EtOAc y agua a partes iguales. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para proporcionar el material en bruto en forma de un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos) para separar la azida del bistosilato sin reaccionar. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A135C** (0,029 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 578,1$ [M+H₂O-OTs]⁺.

- 25 Intermedio **A135D**: 1-Acetil-3'-carbamoil-2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-4'H-espiro[azetidina-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina-5'(6'H)-carboxilato de *terc*-butilo



- 30 A un matraz equipado con una barra de agitación y cargado con una solución del Intermedio **A135C** (29 mg, 0,046 mmol) en THF se añadió trifetilfosfina (13,20 mg, 0,050 mmol) y agua (0,824 µl, 0,046 mmol). Después de agitar durante 18 h a 22 °C, hubo una conversión completa al iminofosforano intermedio. La hidrólisis del iminofosforano se logra mediante el tratamiento de la mezcla de reacción en bruto con NH₄OH (0,030 ml, 0,229 mmol, 40 % en peso). Después de agitar a 22 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a 40 °C durante 2 h después de lo cual los volátiles se retiraron a presión reducida. La azetidina en bruto intermedia se aciló entonces sin purificación. El aceite en bruto se disolvió en DCM (0,50 ml) y se trató con TEA (0,024 ml, 0,174 mmol) y una solución 1,0 M de cloruro de acetilo (0,065 ml, 0,065 mmol) en DCM. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua a partes iguales y la fase acuosa se extrae dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 20-90 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A135D** (0,0125 g, 48 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 422,1$ [M+H₂O-OTs]⁺.

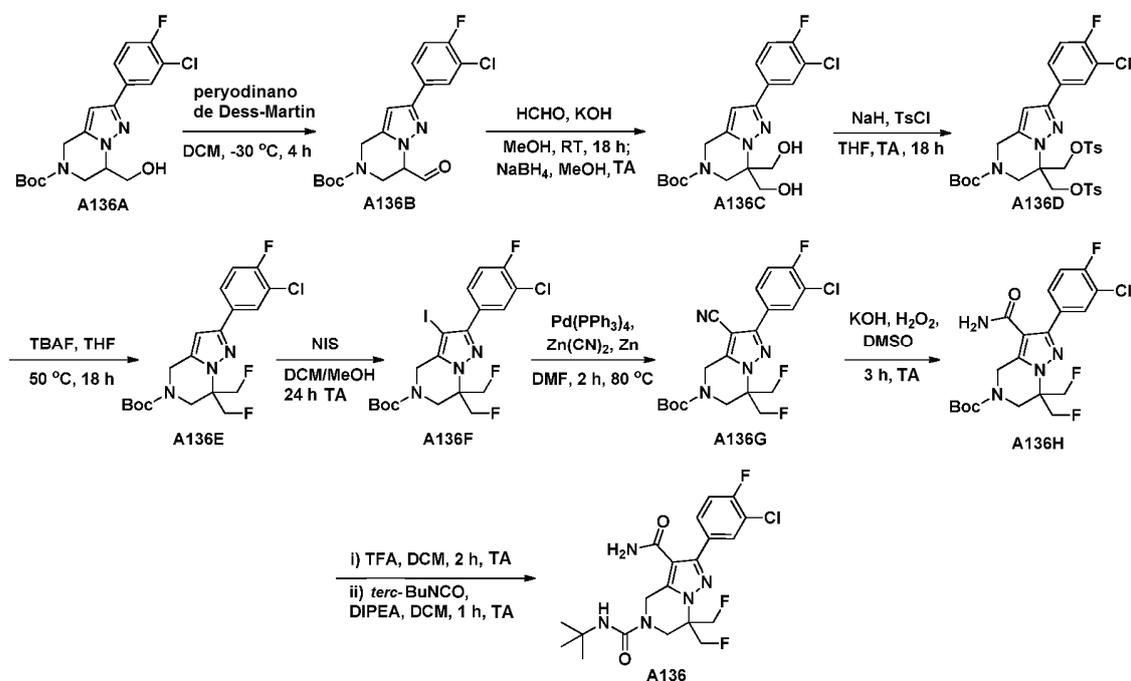
- 45 Compuesto **A135**: 1-Acetil-N⁵-(*terc*-butil)-2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-4'H-espiro[azetidina-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirazina]-3',5(6'H)-dicarboxamida



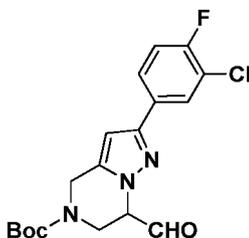
5 El Compuesto **A135** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A106** haciendo reaccionar **A135D** desprotegido con 2-isocianato-2-metilpropano. El producto se purificó por HPLC preparativa. EM(ES): $m/z = 476,9$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,28 min y 2,27 min. (Métodos H e I respectivamente); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,89 (1 H, d, $J = 6,97$ Hz), 7,64 - 7,77 (1 H, m), 7,14 - 7,51 (3 H, m), 6,33 - 6,43 (1 H, m), 4,61 - 4,79 (2 H, m), 4,54 (1 H, d, $J = 8,80$ Hz), 4,19 - 4,35 (2 H, m), 4,00 - 4,16 (3 H, m), 1,80 - 1,92 (3 H, m), 1,29 (9 H, s).

Esquema 94

10



Intermedio **A136B**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-formil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



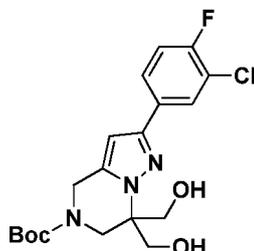
15

20

A un matraz cargado con el Intermedio **A136A** (0,358 g, 0,938 mmol) y bicarbonato sódico (79 mg, 0,938 mmol) se añadió DCM anhidro (6,0 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar a -30 $^\circ\text{C}$ durante varios minutos antes de la adición de peryodinato de Dess-Martin (0,477 g, 1,125 mmol). La reacción se mantuvo a -30 $^\circ\text{C}$ durante 2 h antes de calentar a 22 $^\circ\text{C}$. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM y una solución ac. saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma de color amarillo. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 80 g, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de EtOAc en hexanos). Las

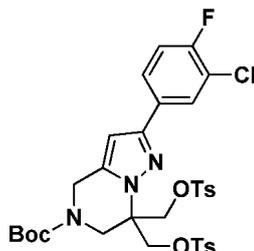
fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A136B** (0,311 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 378,2$ $[M-H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 9,73 - 9,82 (1 H, m), 7,84 (1 H, dd, $J = 7,03, 2,01$ Hz), 7,59 - 7,68 (1 H, m), 7,14 - 7,22 (1 H, m), 6,41 - 6,48 (1 H, m), 4,62 - 5,16 (4 H, m), 4,35 - 4,52 (2 H, m), 3,64 - 3,78 (1 H, m), 1,58 (9 H, s a)

5 Intermedio **A136C**: 3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(hidroximetil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



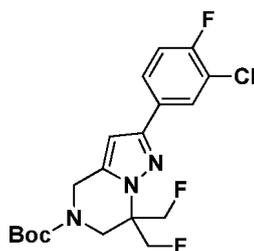
10 A una solución del Intermedio **A136B** (0,311 g, 0,818 mmol) en MeOH (5,0 ml) a TA se añadió gota a gota una solución ac. al 85 % de KOH (0,459 g, 8,18 mmol) y una solución ac. al 37 % p/p de formaldehído (1,523 ml, 20,45 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h después de lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc y agua a partes iguales. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el Intermedio de β -hidroxil aldehído en bruto. El material en bruto se disolvió en MeOH (2,0 ml) y se trató con $NaBH_4$ (0,062 g, 1,636 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A136C** (0,287 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 412,3$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,78 (1 H, dd, $J = 7,03, 2,26$ Hz), 7,51 - 7,63 (1 H, m), 7,11 - 7,21 (1 H, m), 6,33 (1 H, s), 4,67 - 4,78 (2 H, m), 3,96 - 4,06 (2 H, m), 3,73 - 3,94 (4 H, m), 3,42 - 3,61 (1 H, m), 1,52 (9 H, s).

25 Intermedio **A136D**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis((tosiloxi)metil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



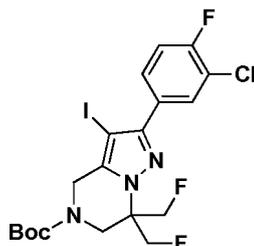
30 A una solución enfriada con hielo del Intermedio **A136C** (0,110 g, 0,267 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió NaH (0,0427 g, 1,068 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones pequeñas. Después de 10 minutos, una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,153 g, 0,801 mmol) en THF se introdujo gota a gota a 0 °C. La reacción se dejó agitar entonces a 22 °C. Después de 18 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con una solución ac. saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (solución 70:30 de 95 % de H_2O :5 % de MeCN a 95 % de MeCN:5 % de H_2O , 30 min, isocrática) para separar el bistosilato deseado del producto secundario monotosilato. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A136D** (0,129 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 720,2$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,55 - 7,70 (5 H, m), 7,42 (1 H, s a), 7,24 (4 H, d, $J = 8,03$ Hz), 7,11 - 7,18 (1 H, m), 6,22 - 6,25 (1 H, m), 4,54 - 4,74 (2 H, m), 4,18 - 4,48 (4 H, m), 3,97 - 4,11 (2 H, m), 2,35 - 2,44 (6 H, s), 1,49 (9 H, s a).

45 Intermedio **A136E**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



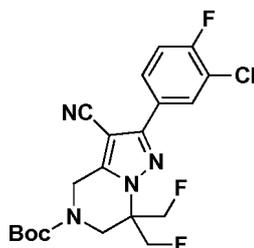
5 A una solución del Intermedio **A136D** (0,093 g, 0,129 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,646 ml, 0,646 mmol) en THF y la mezcla se dejó en agitación a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se dejó enfriar a 22 °C y se diluyó con EtOAc y agua a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 40 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A136E** (0,0312 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 416,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,84 (1 H, dd, $J = 7,15, 2,13$ Hz), 7,61 (1 H, ddd, $J = 8,53, 4,64, 2,13$ Hz), 7,12 - 7,21 (1 H, m), 6,29 - 6,39 (1 H, m), 4,92 - 5,02 (1 H, m), 4,78 - 4,90 (2 H, m), 4,66 - 4,76 (3 H, m), 4,07 - 4,15 (2 H, m), 1,46 - 1,55 (9 H, m).

15 Intermedio **A136F**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(fluorometil)-3-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una solución del Intermedio **A136E** (0,031 g, 0,075 mmol) en una solución 4:1 de DCM:MeOH (0,75 ml) se añadió NIS (0,0503 g, 0,224 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 22 °C. Después de 18 h, debido a una baja reactividad, se añadieron 3 equivalentes más de NIS (0,0503 g, 0,224 mmol) a la mezcla de reacción que se calentó entonces a 50 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar entonces a TA y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Intermedio **A136F** (0,0394 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 542,0$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,88 (1 H, dd, $J = 7,15, 2,13$ Hz), 7,70 - 7,77 (1 H, m), 7,21 (1 H, t, $J = 8,78$ Hz), 4,94 - 5,01 (1 H, m), 4,75 - 4,89 (2 H, m), 4,52 - 4,71 (3 H, m), 4,06 - 4,16 (2 H, m), 1,51 - 1,56 (9 H, m).

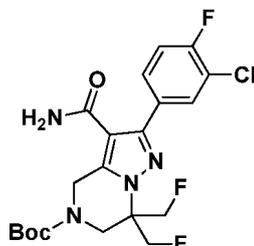
30 Intermedio **A136G**: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-ciano-7,7-bis(fluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



35 A un matraz cargado con el Intermedio **A136F** (39 mg, 0,072 mmol) se añadió Pd(PPh₃)₄ (8,32 mg, 7,20 μ mol), cianuro de cinc (9,30 mg, 0,079 mmol) y cinc (1,0 mg, 0,015 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se purgó y volvió a cargarse con N₂ seco en tres ciclos. El condensador se cerró herméticamente con un septo y los contenidos se desgasificaron con N₂ seco antes de la adición de DMF (1,0 ml). la mezcla de reacción de color amarillo se calentó entonces a 80 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar

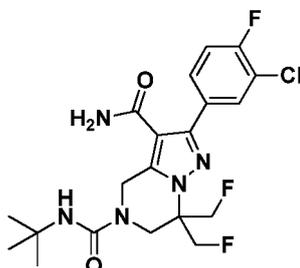
un aceite. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Intermedio **A136G** (0,0211 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 439,3$ [M-H]⁻.

5 Intermedio **A136H**: 3-carbamoil-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(flúorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



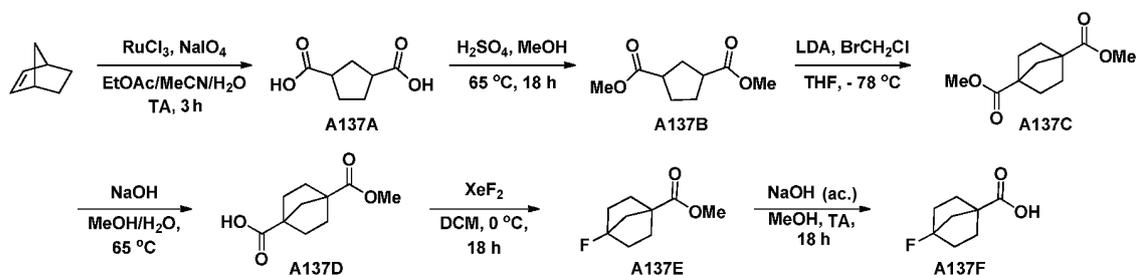
10 A un matraz cargado con una solución del Intermedio **A136G** (21 mg, 0,048 mmol) en DMSO (1,0 ml) se añadió una solución ac. 5,0 M de KOH (0,048 ml, 0,239 mmol) y una solución al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (0,098 ml, 0,957 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h después de lo cual se diluyó con agua y EtOAc a partes iguales. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas
15 combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 20-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron dando el Intermedio **A136H** (0,011 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES): $m/z = 403,0$ [M+H₂O-OtBu]⁺.

20 Compuesto **A136**: N⁵-(*tert*-Butil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7,7-bis(flúorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina]-3,5(4H)-dicarboxamida

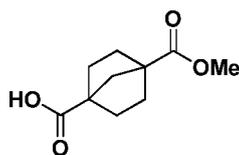


25 El Compuesto **A136** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A106** haciendo reaccionar **A136H** desprotegido con 2-isocianato-2-metilpropano. El producto se purificó por LCMS preparativa. EM(ES): $m/z = 458,2$ [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,63 min. y 2,60 min. (Métodos H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (1 H, d, *J* = 5,87 Hz), 7,64 - 7,71 (1 H, m), 7,25 - 7,52 (3 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,86 - 4,96 (1 H, m), 4,73 - 4,86 (4 H, m), 4,71 (1 H, d, *J* = 9,54 Hz), 3,99 (2 H, s), 1,20 - 1,31 (9 H, m).

Esquema 95

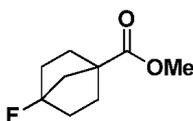


35 Intermedio **A137D**: Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



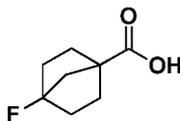
5 El Intermedio **A137D** se preparó siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 95. Se siguieron los procedimientos experimentales descritos en la publicación de EE. UU. n.º 2007/0155738 (5 de julio de 2007). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,29 - 12,86 (1 H, m), 3,67 - 3,74 (1 H, m), 2,06 - 2,15 (2 H, m), 1,96 (1 H, s), 1,65 - 1,79 (2 H, m).

Intermedio **A137E**: 4-Fluorobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



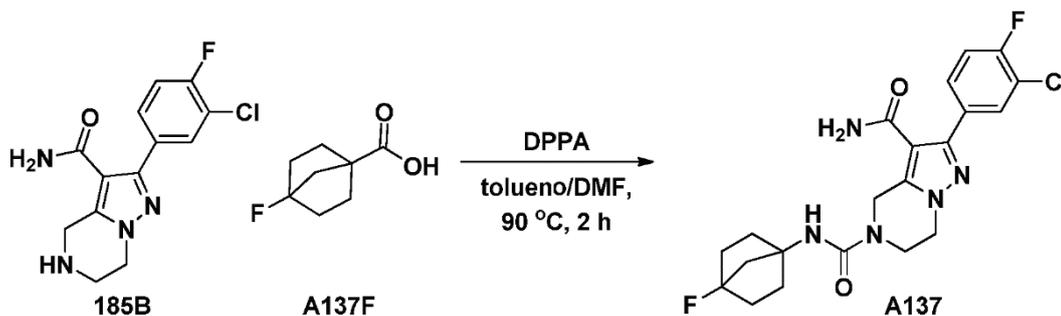
10 El Intermedio **A137D** se convirtió en el Intermedio de fluoruro correspondiente **A137E** como se describe en J. Org. Chem., 57:2850-2855 (1992). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,30 - 3,82 (3 H, m), 0,53 - 2,71 (10 H, m).

15 Intermedio **A137F**: Ácido 4-fluorobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

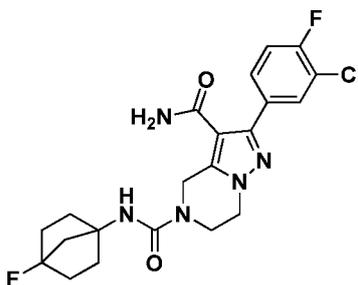


20 En una solución del Intermedio **A137E** (0,049 g, 0,285 mmol) en MeOH (2 ml) se introdujo una solución ac. 1,0 M de NaOH (0,569 ml, 0,569 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. La reacción se diluyó entonces con EtOAc y una solución ac. saturada de NaHCO₃ a partes iguales. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó usando una solución concentrada de HCl hasta que el pH fue igual a 1. La capa de agua ácida se extrajo entonces con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco en bruto que se usó sin purificación adicional.

25 Esquema 96

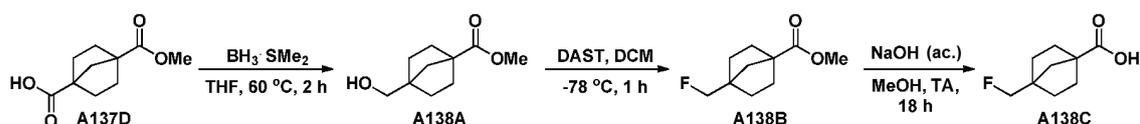


30 Compuesto **A137**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁵-(4-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida



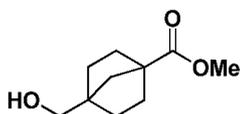
El Compuesto **A137** se sintetizó usando un procedimiento de reorganización de Curtius según se ilustra en el Esquema 96. A una solución del Intermedio **A137F** (50 mg, 0,316 mmol) en tolueno (1,0 ml) se añadió TEA (0,126 ml, 0,903 mmol), seguido de fosforazidato de difenilo (93 mg, 0,339 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h después de lo cual se dejó enfriar a TA. Intermedio **185B** (66,5 mg, 0,226 mmol), como una solución en DMF, se añadió a la mezcla de reacción y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró para proporcionar un aceite. El producto se purificó por HPLC preparativa. EM(ES): $m/z = 450,3 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,53 min. y 2,37 min. (Métodos H e I, respectivamente); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (1 H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,67 (1 H, ddd, $J = 8,44, 4,77, 2,20$ Hz), 7,46 (1 H, t, $J = 8,99$ Hz), 7,14 - 7,40 (2 H, m), 6,91 (1 H, s), 4,70 (2 H, s), 4,08 - 4,17 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, $J = 5,32$ Hz), 1,70 - 2,06 (10 H, m).

Esquema 97



15

Intermedio **A138A**: 4-(Hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



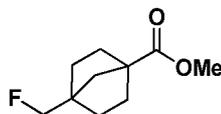
El Intermedio **A138A** se preparó siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 97. Se siguieron los procedimientos experimentales descritos en Eur. J. Med. Chem., 46:5728-5735 (2011). Un matraz cargado con una solución del Intermedio **A137D** (316 mg, 1,594 mmol) en THF (8 ml) se cerró herméticamente con un septo y se purgó con N_2 seco. La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de complejo de borano-metil sulfuro (0,996 ml, 1,993 mmol) en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a TA. Después de 18 h, se añadió MeOH (5 ml) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la solución se enfrió a TA, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc y agua a partes iguales. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución ac. 1 N de HCl, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar el Intermedio en bruto **A138A** (0,296 g, >98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 3,69 - 3,72 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 2,58 - 3,20 (2 H, m), 2,08 - 2,11 (1 H, m), 1,95 - 2,03 (2 H, m), 1,60 - 1,76 (5 H, m), 1,57 (2 H, s), 1,34 - 1,46 (3 H, m).

20

25

30

Intermedio **A138B**: 4-(Fluorometil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



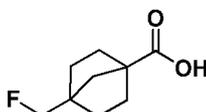
35

Una solución del Intermedio **A138A** (0,155 g, 0,841 mmol) en DCM (5 ml), se enfrió a -78 °C. Se añadió DAST (0,111 ml, 0,841 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición cuidadosa de una solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando el Intermedio **A138B** (0,047 g, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 3,72 - 3,90 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 1,93 - 2,05 (2 H, m), 1,55 - 1,74 (7 H, m), 1,34 - 1,48 (2 H, m).

40

45

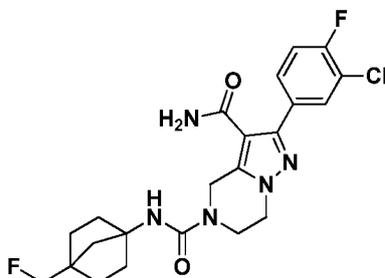
Intermedio **A138C**: Ácido 4-(fluorometil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



50

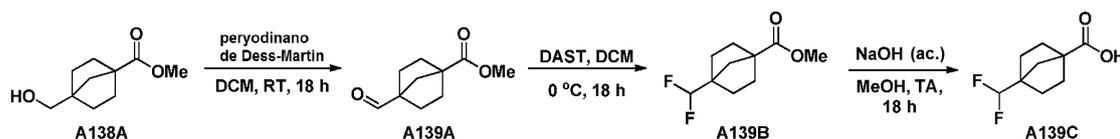
El ácido carboxílico se preparó siguiendo el procedimiento de saponificación para proporcionar el Intermedio **A137F**. El sólido de color blanco en bruto obtenido se usó en la reorganización de Curtius sin purificación adicional.

5 Compuesto **A138**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N⁶-(4-(fluorometil)biciclo[2.2.1] heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4H)-dicarboxamida

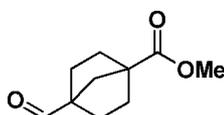


10 El compuesto **A138** se sintetizó de forma análoga al Compuesto **A137** usando un procedimiento de reorganización de Curtius según se ilustra en el Esquema 96 con el Intermedio **A138C**. EM(ES): $m/z = 464,3 [M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,66 min. y 2,51 min. (Métodos H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (1 H, dd, $J = 7,34, 1,83$ Hz), 7,68 (1 H, ddd, $J = 8,53, 4,86, 2,02$ Hz), 7,45 (1 H, t, $J = 8,99$ Hz), 7,15 - 7,40 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 5,97 - 6,28 (1 H, m), 4,71 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, $J = 5,14$ Hz), 3,82 (2 H, t, $J = 5,14$ Hz), 1,65 - 1,92 (9H, m), 1,35 - 1,48 (2 H, m).

15 Esquema 98

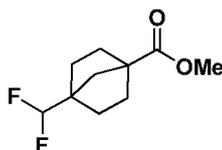


20 Intermedio **A139A**: 4-Formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



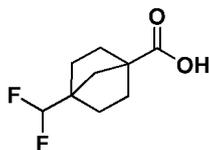
25 A una solución del Intermedio **A138A** (0,118 g, 0,640 mmol) en DCM (5 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,326 g, 0,769 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con DCM y una solución ac. saturada de NaHCO₃ a partes iguales. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna REDISEP® de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron dando el Intermedio **A139A** (0,086 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,81 - 9,84 (1 H, m), 3,70 - 3,73 (3 H, m), 2,05 - 2,12 (4 H, m), 1,85 (2 H, s), 1,72 - 1,80 (2 H, m), 1,49 - 1,62 (2 H, m).

30 Intermedio **A139B**: 4-(Difluorometil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



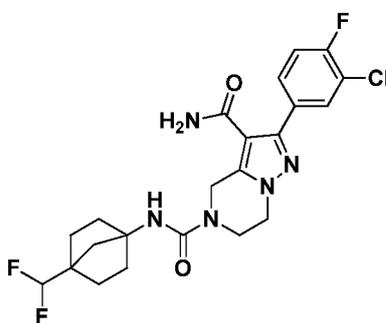
35 Una solución del Intermedio **A139A** (0,086 g, 0,472 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C antes de la introducción gota a gota de DAST (0,187 ml, 1,416 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Intermedio **A139B** (0,085 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 5,66 - 6,00 (1 H, m), 3,69 (3 H, s), 1,45 - 2,04 (10 H, m).

Intermedio **A139C**: Ácido 4-(difluorometil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



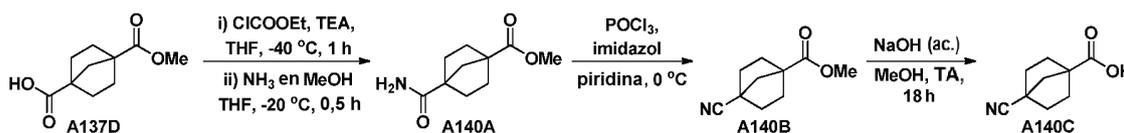
5 El ácido carboxílico **A139C** se preparó siguiendo el procedimiento de saponificación para proporcionar el Intermedio **A137F**. El sólido de color blanco en bruto obtenido se usó en la reorganización de Curtius sin purificación adicional.

10 Compuesto **A139**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*⁶-(4-(difluorometil)biciclo[2.2.1] heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

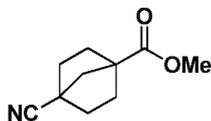


15 El compuesto **A139** se sintetizó usando un procedimiento de reorganización de Curtius según se ilustra en el Esquema 96 usando el Intermedio **A139C**. EM(ES): $m/z = 482,3$ $[M+H]^+$; Tiempo de ret. de HPLC 1,74 min. y 2,52 min. (Métodos H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (1 H, dd, $J = 7,34, 1,83$ Hz), 7,63 - 7,72 (1 H, m), 7,45 (1 H, t, $J = 8,99$ Hz), 7,15 - 7,41 (2 H, m), 6,94 (1 H, s), 5,97 - 6,26 (1 H, m), 4,71 (2 H, s), 4,12 (2 H, t, $J = 5,14$ Hz), 3,82 (2 H, t, $J = 5,14$ Hz), 1,64 - 1,93 (9 H, m), 1,35 - 1,49 (2 H, m).

20 Esquema 99

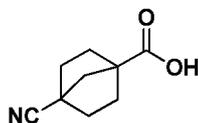


25 Intermedio **A140B**: 4-Cianobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



30 El Intermedio **A140B** se preparó siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 99. Se siguieron los procedimientos experimentales descritos en la publicación de EE. UU. n.º 2007/0155738 (5 de julio de 2007).

Intermedio **A140C**: Ácido 4-cianobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

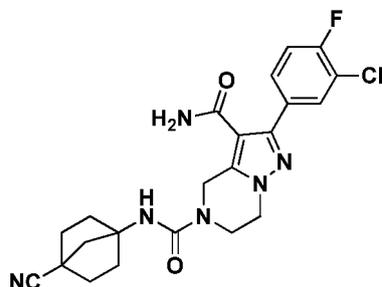


35 El ácido carboxílico **A140C** se preparó siguiendo el procedimiento de saponificación para proporcionar el Intermedio **A137F**. El sólido de color blanco en bruto obtenido se usó en la reorganización de Curtius sin purificación adicional.

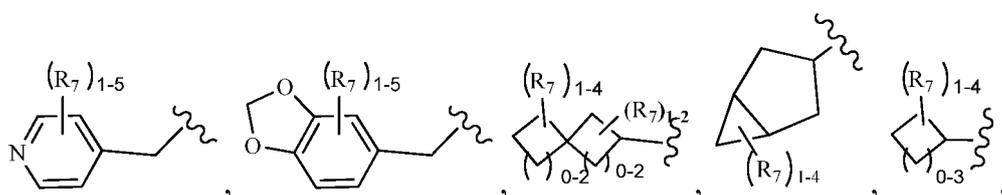
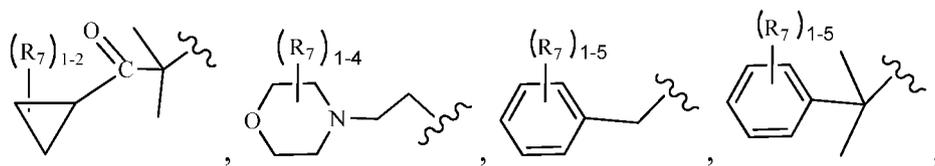
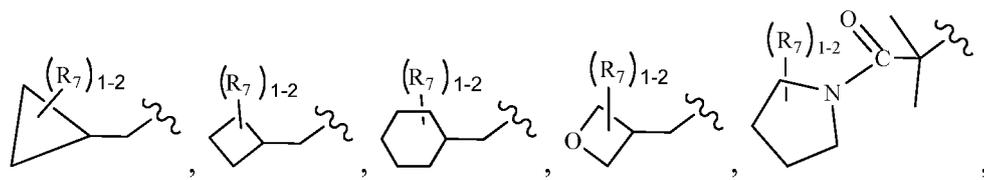
RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,04 - 2,15 (6 H, m), 1,68 - 1,93 (4 H, m).

Compuesto **A140**: 2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N^F-(4-cianobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3,5(4*H*)-dicarboxamida

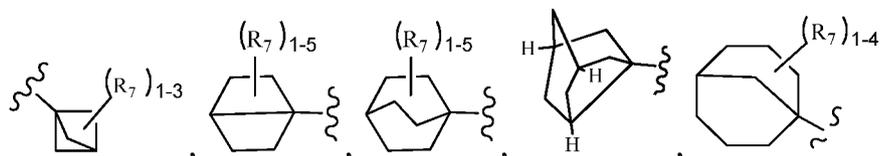
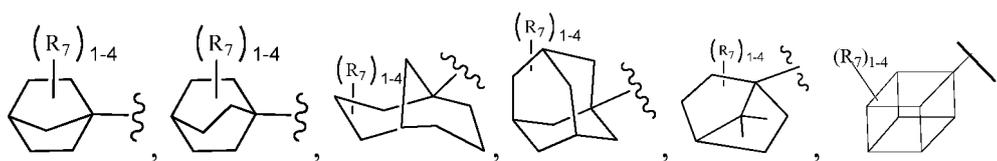
5



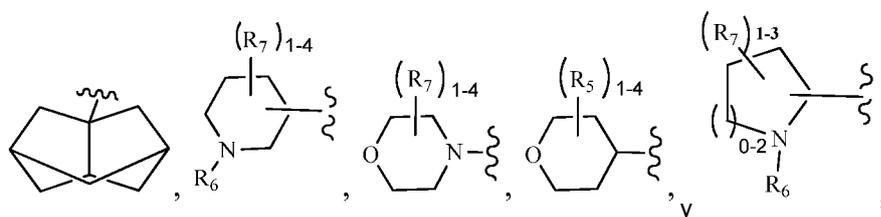
10 El compuesto **A140** se sintetizó usando un procedimiento de reorganización de Curtius según se ilustra en el Esquema 96 usando el Intermedio **A140C**. EM(ES): *m/z* = 457,3 [M+H]⁺; Tiempo de ret. de HPLC 1,43 min. y 2,20 min. (Métodos H e I); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (1 H, dd, *J* = 7,15, 2,02 Hz), 7,67 (1 H, ddd, *J* = 8,53, 4,86, 2,02 Hz), 7,46 (1 H, t, *J* = 8,99 Hz), 7,13 - 7,41 (2 H, m), 7,01 (1 H, s), 4,68 - 4,75 (2 H, m), 4,12 (2 H, t, *J* = 5,14 Hz), 3,77 - 3,86 (2 H, m), 1,78 - 2,08 (8 H, m), 1,65 - 1,76 (2 H, m).



5

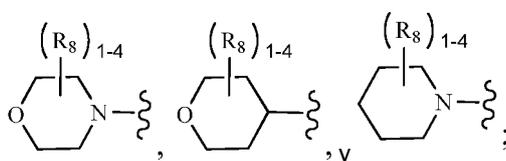


10



15

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente entre H, CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂O-alquilo C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CF₃, CH₂OCHF₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂O-alquilo C₁₋₄, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)₂F, C(=O)NH-cicloalquilo C₃₋₆, C(=O)NH-heterociclilo y -CH₂-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona independientemente entre



20

R_{3c} y R_{3d} se seleccionan independientemente entre H, CH₃, CH(CH₃)₂, CF₃ y cicloalquilo C₃₋₆;
R₆ se selecciona independientemente entre H, -C(=O)R_b, -CO(=O)R_b, -S(O)_pR_c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e,

$-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

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

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

en donde, para los compuestos de Fórmula (III):

R_5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , F, Cl, Br, $-S(O)_pR_c$, $-CN$, $-OR_b$, NR_aR_a , cicloalquilo C_{3-6} y arilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_7 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, =O, $-(CH_2)_rCN$, NO_2 , $-(CH_2)_rOR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_b$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2NR_aR_a$, $-NHS(O)_2R_c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; y

R_8 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e , CO_2H , $-(CH_2)_rOR_b$, y $-(CH_2)_rNR_aR_a$;

y en donde, para los compuestos de Fórmulas (IV) y (V):

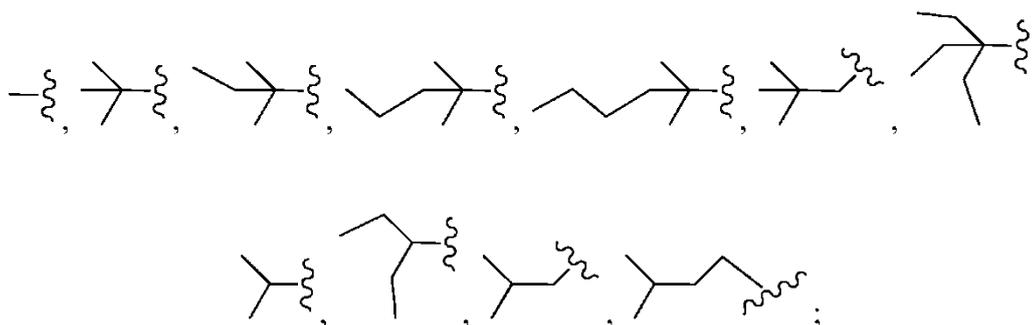
R_5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , F, Cl, Br, $-S(O)_pR_c$, $-CN$, $-OR_b$, NR_aR_a , cicloalquilo C_{3-6} , arilo sustituido con 0-3 R_e y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_7 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-OR_b$, $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)R_b$, $-NHC(=O)OR_b$, $-OC(=O)NR_aR_a$, $-NHC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , arilo sustituido con 0-5 R_e y heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; y

R_8 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e , CO_2H , $-(CH_2)_rOR_b$ y $-(CH_2)_rNR_aR_a$.

2. El compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_2 se selecciona independientemente entre



R_{3a} y R_{3b} son independientemente H;

R_{3c} y R_{3d} son independientemente H;

R_5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br.

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

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su uso en terapia.

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