

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 865 483**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/US2015/064062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16090285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15819933 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2021 EP 3227297**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]pirazinas sustituidas en 4,6 como inhibidores de Janus cinasa**

30 Prioridad:

05.12.2014 US 201462088068 P

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

15.10.2021

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (50.0%)

86 Morris Avenue

Summit, NJ 07901, US y

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ALLEN, SHELLEY;

BOYS, MARK LAURENCE;

CHICARELLI, MARK J.;

FELL, JAY BRADFORD;

FISCHER, JOHN P.;

GAUDINO, JOHN;

HICKEN, ERIK JAMES;

HINKLIN, RONALD JAY;

KRASER, CHRISTOPHER F.;

LAIRD, ELLEN;

ROBINSON, JOHN E.;

TANG, TONY P.;

BURGESS, LAURENCE E.;

RIEGER, ROBERT ANDREW;

PHENEGER, JED;

SATOH, YOSHITAKA;

LEFOTHERIS, KATERINA;

RAHEJA, RAJ K. y

BENNETT, BRYDON L.

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 865 483 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

Pirazolo[1,5-a]pirazinas sustituidas en 4,6 como inhibidores de Janus cinasa

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos para obtener los compuestos, y a compuestos y composiciones para uso en terapia. Más particularmente, se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida en 4,6 que son inhibidores de JAK cinasas. En particular, los compuestos son inhibidores de Tyk2, JAK1, JAK2 y/o JAK3, y son útiles en el
10 tratamiento de enfermedades asociadas a JAK cinasas tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células, y trastornos hematológicos y neoplasias.

Los miembros de la familia de tirosina cinasas intracelulares no receptoras de Janus cinasas (JAK) son componentes de la transducción de señales de citocinas. Se han identificado cuatro miembros de la familia: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Las JAK desempeñan un papel clave en la señalización intracelular mediada a través de los
15 receptores de citocinas de tipo I y tipo II. Cadenas de receptores de citocinas específicas están asociadas con JAK cinasas particulares (revisado en O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497; Murray J., *Immunol.*, 2007, 178:2623). Tras la unión de las citocinas a sus receptores, las JAK se activan y fosforilan los receptores, creando sitios de acoplamiento para otras moléculas de señalización, en particular miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Tras la fosforilación, las STAT se dimerizan, se trasladan al
20 núcleo, y activan la expresión de genes implicados en el desarrollo, crecimiento, diferenciación, y mantenimiento de una variedad de tipos celulares. Las respuestas inducidas por citocinas mediadas por las JAK cinasas son importantes en la defensa del huésped y, cuando están desreguladas, desempeñan un papel en la patogénesis de enfermedades inmunitarias o inflamatorias, inmunodeficiencias y neoplasia (O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497). Los niveles elevados o disminuidos de citocinas que utilizan JAK/STAT se han implicado en varios
25 estados de enfermedad. Además, se han dado a conocer en una variedad de enfermedades mutaciones o polimorfismos en receptores de citocinas de tipo I y II, JAK cinasas, proteínas STAT, y proteínas reguladoras JAK/STAT, tales como fosfotirosina fosfatasas, proteínas SOCS, y proteínas PIAS. Cuando se desregulan, las respuestas mediadas por JAK pueden afectar positiva o negativamente a las células, conduciendo a una sobreactivación y neoplasia o deficiencias inmunitarias y hematopoyéticas, respectivamente, y sugiere la utilidad
30 del uso de inhibidores de las JAK cinasas. La ruta de señalización JAK/STAT está involucrada en una variedad de procedimientos hiperproliferativos y relacionados con el cáncer, que incluyen la progresión del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis, invasión, metástasis y evasión del sistema inmunitario (Haura et al., *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434). Además, la ruta de señalización JAK/STAT es importante en la génesis y diferenciación de las células hematopoyéticas y regula las respuestas proinflamatorias e antiinflamatorias e inmunitarias (O'Sullivan et al.,
35 *Molecular Immunology* 2007, 44:2497). Debido a que las citocinas utilizan diferentes patrones de JAK cinasas (O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497; Murray J., *Immunol.*, 2007, 178:2623), pueden ser útiles para los antagonistas de las JAK cinasas con diferentes perfiles de selectividad intrafamiliar en enfermedades asociadas con citocinas particulares o en enfermedades asociadas con mutaciones o polimorfismos en las rutas JAK/STAT.

40 Los ratones deficientes en JAK3 exhiben un síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (scid). El fracaso del desarrollo de linfocitos en un animal por lo demás sano respalda la utilidad de apuntar a JAK3 para enfermedades asociadas con la activación de linfocitos.

45 Además del fenotipo scid de los ratones deficientes en JAK3, la expresión elevada de citocinas que señalan a través de la cadena común gamma asociada a JAK3 en las respuestas inflamatorias e inmunitarias sugiere que los inhibidores de JAK3 podrían impedir la activación de las células T y prevenir el rechazo de los injertos después de la cirugía de trasplante, o proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que sufren trastornos autoinmunitarios o inflamatorios (revisado en O'Sullivan et al., *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497; Murray J., *Immunol.*,
50 2007, 178:2623).

Se ha descrito que los inhibidores de la tirosina cinasa JAK3 son útiles como inmunosupresores (ver, por ejemplo, patente 6,313,129; Borie et al., *Curr. Opin. Investigational Drugs*, 2003, 4:1297). Asimismo se ha demostrado que JAK3 desempeña un papel en las reacciones alérgicas y enfermedades inflamatorias mediadas por mastocitos.
55

Los animales deficientes en JAK1 y/o deficientes en JAK2 no son viables. Los estudios han identificado una alta prevalencia de una mutación activadora adquirida de JAK2 (JAK2V617F) en trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática, y en menor medida, en varias otras enfermedades. La proteína JAK2 mutante es capaz de activar la señalización aguas abajo en ausencia de
60 estimulación de citocinas, lo que da como resultado un crecimiento autónomo y/o hipersensibilidad a las citocinas, y se cree que desempeña un papel en la conducción de estas enfermedades (Percy, M.J. y McMullin, M.F., *Hematological Oncology*, 2005, 23(3-4), 91-93). En otras neoplasias se han descrito mutaciones o translocaciones adicionales que dan como resultado función de JAK2 desregulada (Ihle J.N. y Gilliland D.G., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2007, 17:8; Sayyah J. y Sayeski P.P., *Curr. Oncol. Rep.*, 2009, 11:117). Se ha descrito que los inhibidores de JAK2 son útiles en enfermedades mieloproliferativas (Santos et al., *Blood*, 2010, 115:1131; Barosi G. y Rosti V., *Curr. Opin. Hematol.*, 2009, 16:129; Atallah E. y Versotvsek S., 2009 *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 9:663). Más
65

raramente, se han dado a conocer mutaciones en JAK1 y JAK3 en neoplasias hematológicas (Vainchecker et al., Semin. Cell Dev. Biol., 2008, 1 de agosto; 9(4):385-93). Los inhibidores de cinasas de la familia JAK pueden ser útiles en estos entornos (Sayyah J. y Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117). Además, la sobreexpresión de citocinas que utilizan JAK2 para la señalización se ha implicado en estados patológicos (las citocinas que utilizan JAK2 se repasan en O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623).

Se ha dado a conocer que JAK1 señala con otras moléculas de JAK1 o en colaboración con JAK2 o JAK3, dependiendo de la entrada de citocinas (las citocinas que utilizan JAK1 revisadas en O'Sullivan 2007, Murray 2007). Los niveles elevados de citocinas que señalan a través de JAK1 se han implicado en varias enfermedades inmunitarias e inflamatorias. Los antagonistas de JAK1 o cinasas de la familia JAK pueden ser útiles para modular o tratar tales enfermedades.

Los animales deficientes en Tyk2 exhiben respuestas inmunitarias debilitadas a varios tipos de patógenos, y son menos susceptibles a algunas enfermedades autoinmunitarias. Este fenotipo apoya la utilidad de inhibir Tyk2 en situaciones de enfermedad particulares. En particular, el direccionamiento a Tyk2 parece ser una estrategia prometedora para el tratamiento de enfermedades o enfermedades mediadas por IL-12, IL-23 o IFN de tipo 1. Estas incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, y sarcoidosis (Shaw, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann, R.A., y Shevach, E.M., Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118; Watford et al., Immunol. Rev., 2004, 202:139).

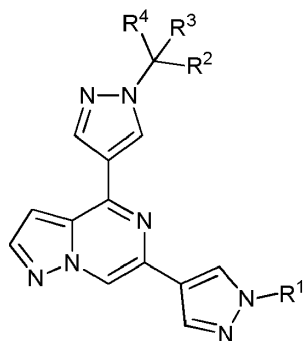
Las publicaciones internacionales n^{os} WO 2011/130146 (Array BioPharma Inc.) y WO 2013/055645 (Array BioPharma Inc.) describen imidazo[1,2-c]pirimidinas sustituidas en 5,7 como inhibidores de una o más JAK cinasas útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de órganos, tejidos y células trasplantados, así como trastornos hematológicos y neoplasias, y sus comorbilidades.

Sigue existiendo la necesidad de compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células, y trastornos hematológicos y neoplasias.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que los compuestos de pirazolo[1,5-a]pirazina sustituida en 4,6 son inhibidores de una o más JAK cinasas, y son útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados a JAK cinasas, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de órganos, tejidos y células trasplantados, así como trastornos hematológicos y neoplasias y sus comorbilidades.

Más específicamente, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula general I:



I

y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente memoria.

Asimismo se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Asimismo se describen en la presente memoria métodos para tratar una enfermedad o trastorno modulado por (es decir, asociado con) una o más JAK cinasas, que comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

5 En un caso, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

10 En un caso, se describe en la presente memoria un método para prevenir una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

15 En un caso, se describe en la presente memoria un método para tratar el rechazo de trasplante de órganos, tejidos o células, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

20 En un caso, se describe en la presente memoria un método para prevenir el rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

25 En otro caso, se describe en la presente memoria un método para tratar trastornos hematológicos y neoplasias, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente memoria.

30 Asimismo se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula general I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, como se definen en la presente memoria, para uso en terapia.

35 Asimismo se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula general I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, como se definen en la presente memoria, para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

40 Asimismo se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula general I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, como se definen en la presente memoria, para uso en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células.

45 Asimismo se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula general I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas de los mismos, como se definen en la presente memoria, para uso en el tratamiento de trastornos hematológicos y neoplasias.

50 Asimismo se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la JAK cinasas, tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células, y trastornos hematológicos y neoplasias.

55 Asimismo se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos hematológicos y neoplasias.

60 Asimismo se describe en la presente memoria un método para inhibir la actividad de JAK cinasas en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicha puesta en contacto es *in vitro* o *in vivo*. En una forma de realización, la célula es una célula de mamífero.

65 Asimismo se describe en la presente memoria una combinación farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de un trastorno asociado a JAK cinasas, en el que las cantidades del compuesto de fórmula general I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional son juntas eficaces en el tratamiento de la enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas. Asimismo se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende dicha combinación. Asimismo se describe en la presente memoria el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de

un trastorno asociado a JAK cinasas. Asimismo se describe en la presente memoria un paquete o producto comercial que comprende dicha combinación para uso simultáneo, separado o secuencial.

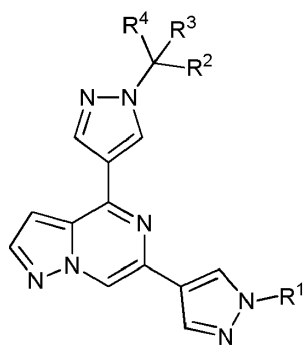
Asimismo se describen en la presente memoria intermedios para preparar compuestos de fórmula general I.

Asimismo se proporcionan en la presente memoria métodos de preparación, métodos de separación, y métodos de purificación de los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

Se proporcionan en la presente memoria compuestos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a JAK cinasas, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de órganos, tejidos y células, y trastornos hematológicos y neoplasias.

Por lo tanto, una forma de realización de esta invención proporciona un compuesto de la fórmula general I



I

o un estereoisómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}alquilo(C1-3), hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3), hetCyc⁴, alquilo(C1-6) o CH₃SO₂alquilo(C1-6);

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, alquilo(C1-3), H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y NH₂CH₂C(=O)-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

hetCyc^{3a} y hetCyc^{3b} son independientemente un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en los que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y alquilo(C1-3);

5

hetCyc⁴ es azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-, alquilo(C1-3)SO₂- o alquilo(C1-3);

10

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

15

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH;

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH;

20

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

25

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

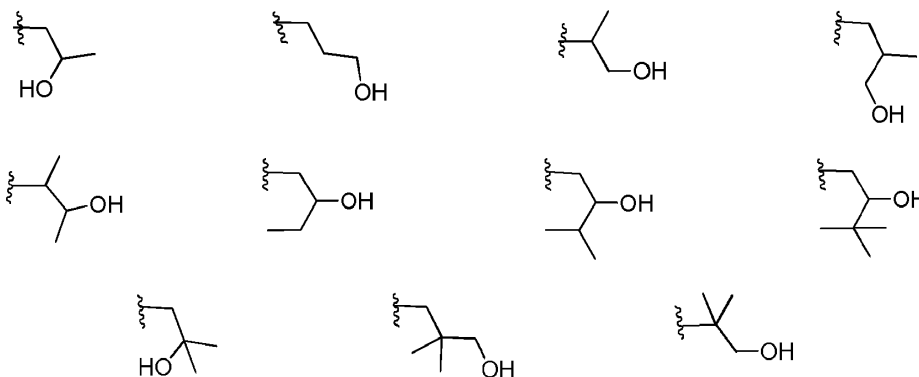
30

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

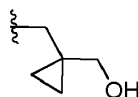
35

En una forma de realización de fórmula I, R¹ es hidroxialquilo(C1-6). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



40

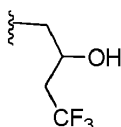
En una forma de realización, R¹ es HOCH₂(ciclopropilidino)CH₂-, que presenta la estructura:



45

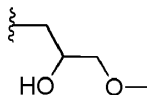
En una forma de realización, R¹ es (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), es decir, un alquilo(C1-6) como se define en la presente memoria, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo, y tres de los átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

50



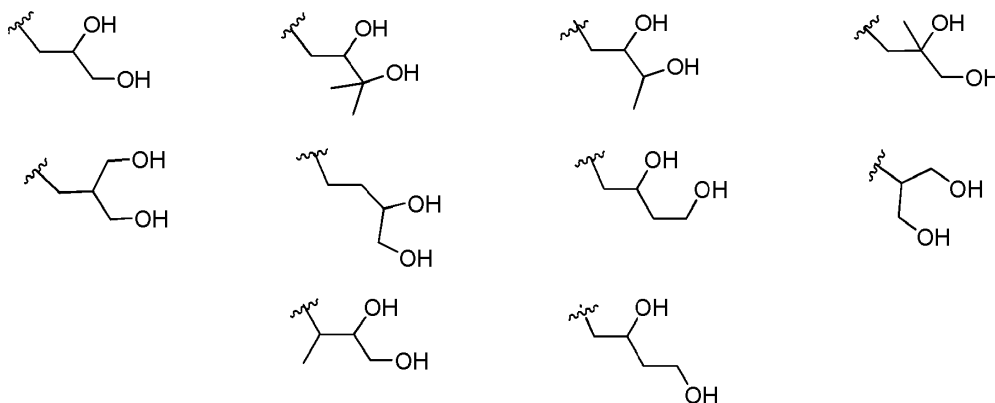
En una forma de realización, R¹ es (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), es decir, un alquilo(C1-6) como se define en la presente memoria, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo, y uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo (alcoxi de C1-4). Un ejemplo no limitativo es la estructura:

5



En una forma de realización, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), es decir, un alquilo(C2-6) como se define en la presente memoria, en el que dos de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo OH, siempre que los dos grupos OH no estén en el mismo carbono. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

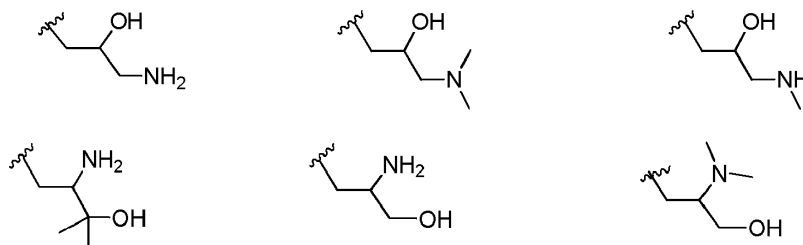
10



15

En una forma de realización, R¹ es H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6) o (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), es decir, un grupo alquilo(C3-6) como se define en la presente memoria, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo, y otro átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo H₂N-, (alquilo de C1-3)NH- o (alquilo de C1-3)₂N-, respectivamente, siempre que el grupo hidroxilo y el grupo que contiene amina no estén en el mismo carbono. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

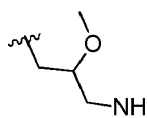
20



25

En una forma de realización, R¹ es H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), es decir, un grupo alquilo(C3-6), en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo H₂N-, y otro átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alcoxi(C1-4), siempre que el grupo H₂N- y el grupo alcoxi(C1-4) no estén en el mismo carbono. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

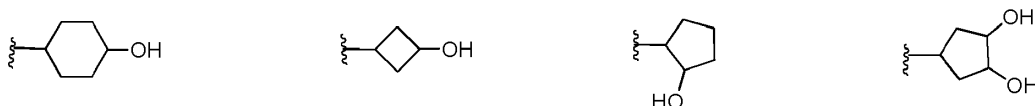
30

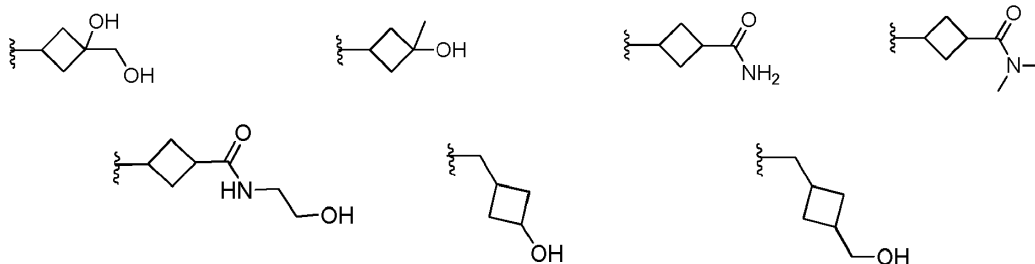


35

En una forma de realización, R¹ es Cyc¹(CH₂)_m-, en el que m es 0 o 1, y Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, alquilo(C1-3), H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-. Los ejemplos no limitativos de R¹ cuando está representado por Cyc¹(CH₂)_m- incluyen las estructuras:

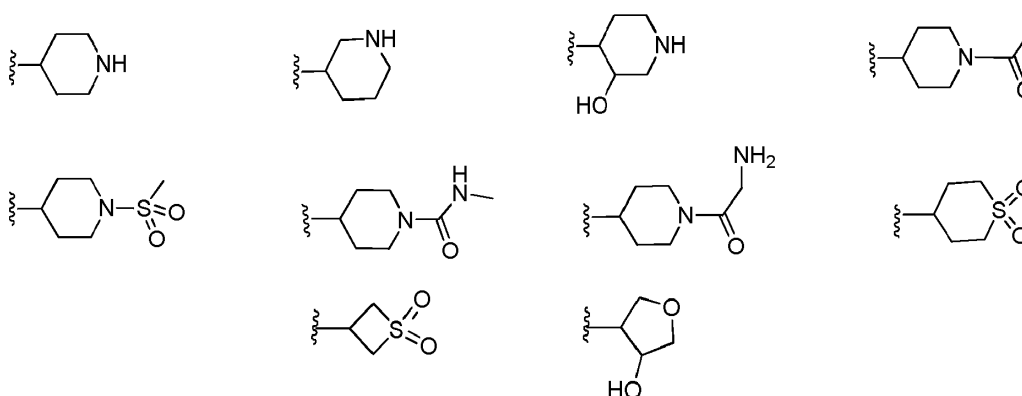
40





5 En una forma de realización, R^1 es hetCyc^1 , en el que hetCyc^1 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO_2 , en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})$ -, (alquilo de C1-3) SO_2 -, (alquilo de C1-3) $\text{NHC}(=\text{O})$ - y $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -. Ejemplos no limitativos de R^1 cuando está representado por hetCyc^1 incluyen las estructuras:

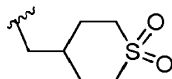
10



15

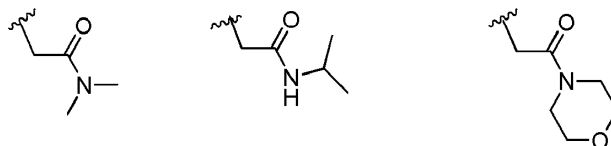
En una forma de realización, R^1 es $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -, en el que hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO_2 . Un ejemplo no limitativo de R^1 cuando está representado por $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ - incluye la estructura:

20



En una forma de realización, R^1 es $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -, en el que R^a y R^b son independientemente H o alquilo (C1-3), o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular. Ejemplos no limitativos de R^1 cuando está representado por $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ - incluyen las estructuras:

25

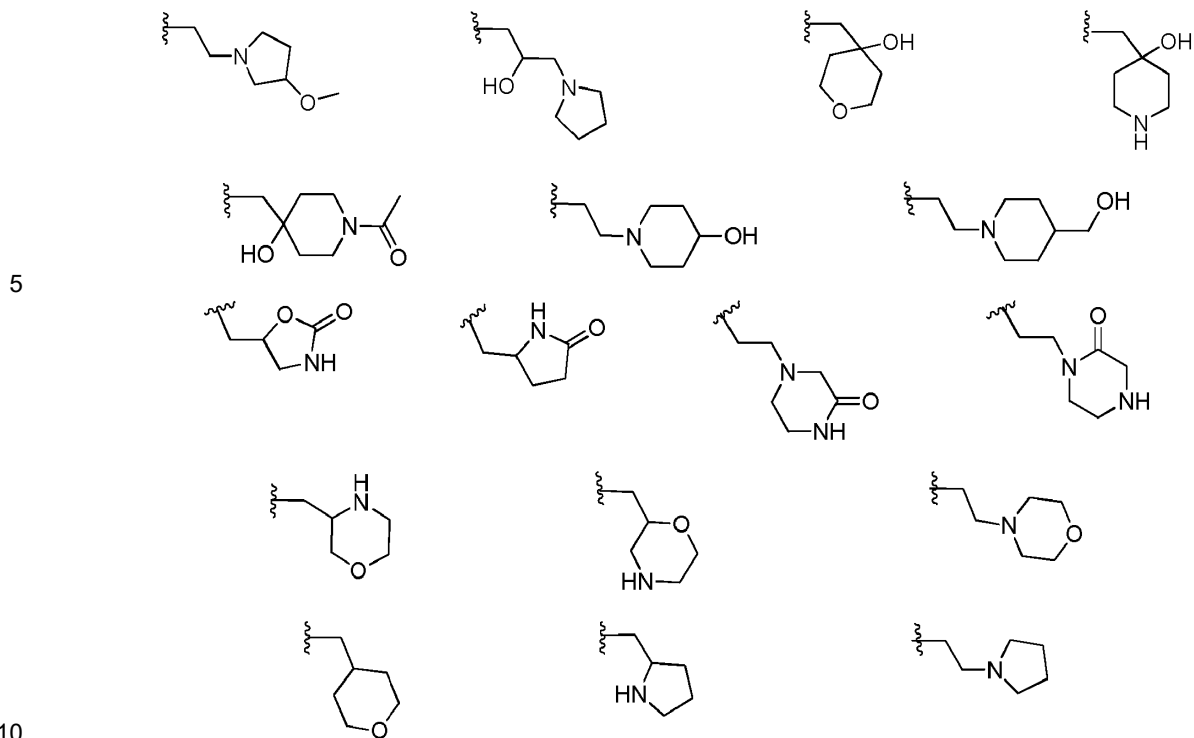


30 En una forma de realización, R^1 es hetCyc^{3a} alquilo(C1-3) (es decir, un alquilo de C1-3 como se define en la presente memoria, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por hetCyc^{3a}) o hetCyc^{3b} hidroxialquilo(C2-3) (es decir, un alquilo de C2-3 como se define en la presente memoria, en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo, y otro átomo de hidrógeno se reemplaza por hetCyc^{3b}), en el que hetCyc^{3a} y hetCyc^{3b} son independientemente un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH_2 -(alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})$ - y oxo. Ejemplos no limitativos de R^1 cuando está representado por hetCyc^{3a} alquilo(C1-3) o hetCyc^{3b} hidroxialquilo(C2-3) incluyen las estructuras:

35

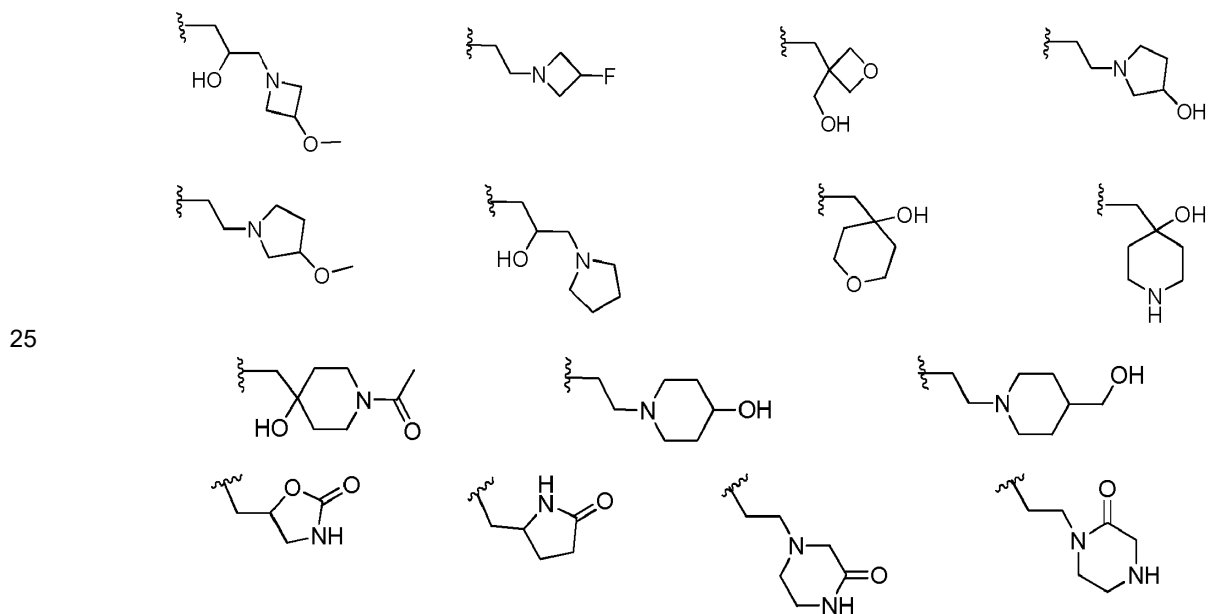


40



15 En una forma de realización, R^1 es hetCyc^{3a} alquilo(C1-3) o hetCyc^{3b} hidroxialquilo(C2-3), en el que hetCyc^3 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH_2 -(alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})$ - y oxo, y hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH_2 -(alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})$ - y oxo. Ejemplos no limitativos de R^1 cuando está representado por hetCyc^{3a} alquilo(C1-3) o hetCyc^{3b} hidroxialquilo(C2-3) incluyen las estructuras:

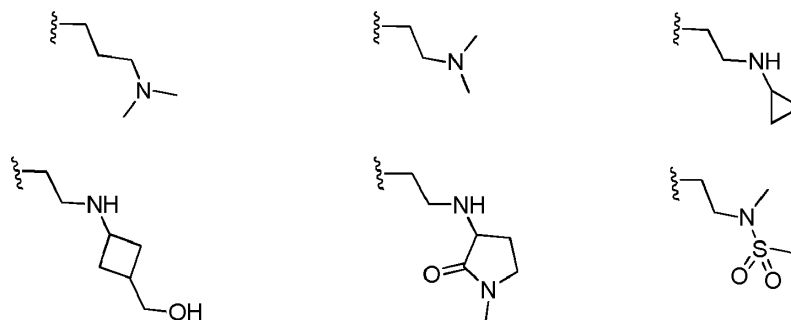
20



30 En una forma de realización, R^1 es $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ alquilo(C2-3), es decir, un alquilo(C2-3) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ -, en el que R^c es H o alquilo(C1-3); R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3) SO_2 -, hetCyc^a , o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH_2 -; y hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes

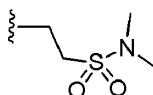
seleccionados independientemente de oxo y alquilo(C1-3). Ejemplos no limitativos de R¹ cuando está representado por R^eR^fNalquilo(C2-3) incluye las estructuras:

5



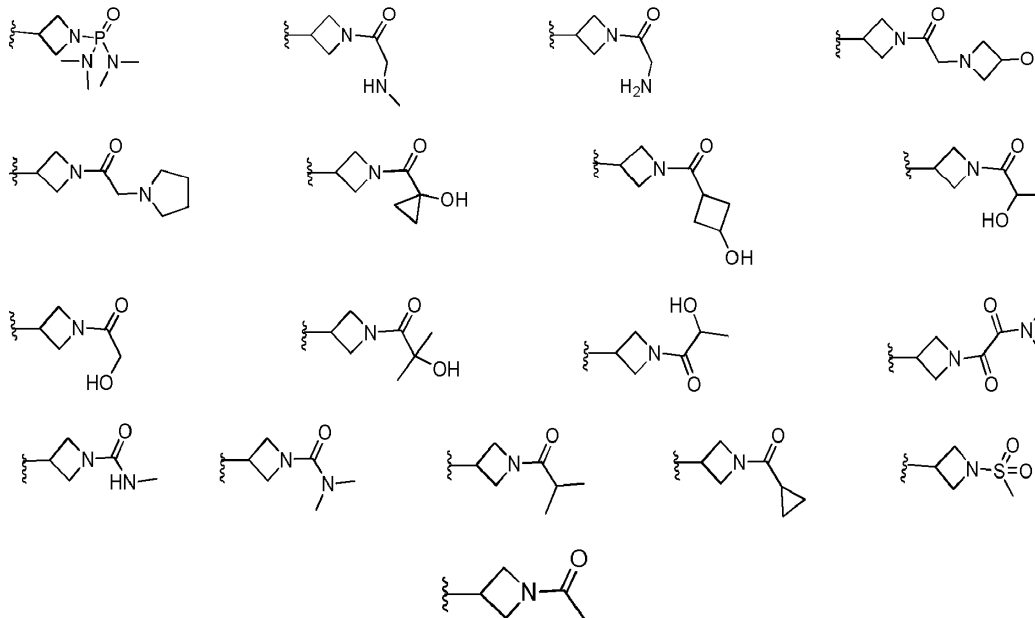
En una forma de realización, R¹ es (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3), es decir, un alquilo(C2-3) como se define en la presente memoria, en el que uno de los hidrógenos se reemplaza por un grupo (alquilo de C1-3)₂NSO₂-. Un ejemplo no limitativo es la estructura:

10



En una forma de realización, R¹ es hetCyc⁴, en el que hetCyc⁴ es un anillo de azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)-, Y-C(=O)- o alquilo(C1-3)SO₂; Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- o alquilo(C1-3); n es 0 o 1; R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3); hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH; y Cyc² es cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH. Ejemplos no limitativos de R¹ cuando está representado por hetCyc⁴ incluyen las estructuras:

20

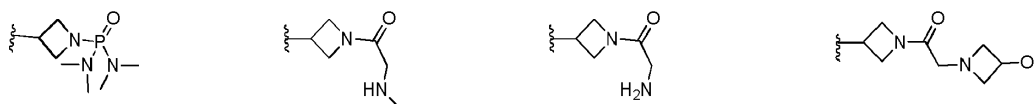


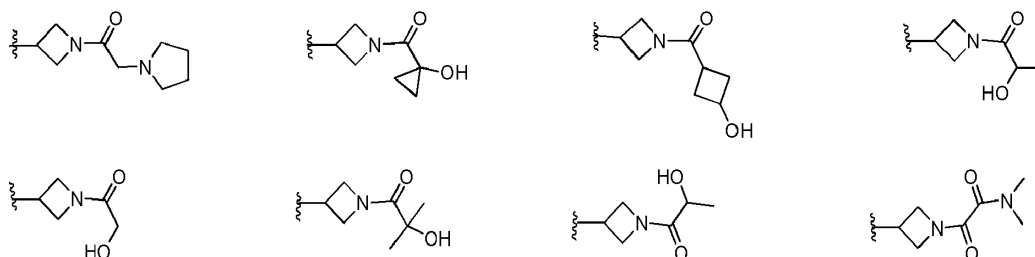
25

30

En una forma de realización, R¹ es hetCyc⁴, en el que hetCyc⁴ es un anillo de azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-; Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-; n es 1; R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3); hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH; y Cyc² es cicloalquilo(C3-6) sustituido con OH. Ejemplos no limitativos de R¹ cuando está representado por hetCyc⁴ incluyen las estructuras:

35





5 En una forma de realización, R¹ es alquilo(C1-6). En una forma de realización, R¹ es metilo.

En una forma de realización, R¹ es CH₃SO₂alquilo(C1-6). En una forma de realización, R¹ es CH₃SO₂CH₂CH₂- o CH₃SO₂CH₂CH₂CH₂-.

10 En una forma de realización de fórmula general I, R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidino)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}alquilo(C1-3), hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3) o hetCyc⁴;

15 Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, alquilo(C1-3), H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

20 m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y H₂NCH₂C(=O)-;

25 hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

30 R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

35 hetCyc^{3a} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

40 hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

45 R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

hetCyc⁴ es azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

50 Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-;

n es 0 o 1;

55 R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH; y

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH.

En una forma de realización de fórmula general I, R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}alquilo(C1-3), hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3) o hetCyc⁴;

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y H₂NCH₂C(=O)-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

hetCyc^{3a} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

hetCyc⁴ es azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-;

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH; y

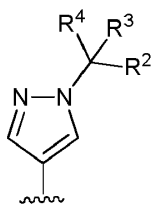
Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH.

En una forma de realización de fórmula general I, R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6).

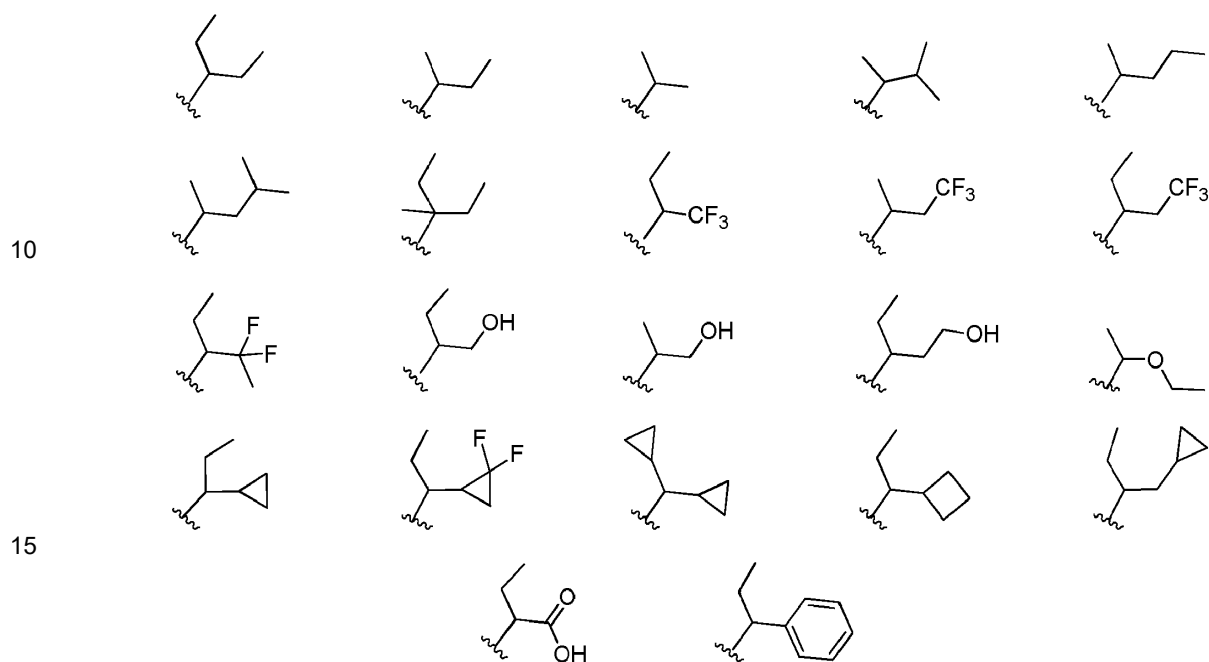
En una forma de realización de fórmula general I, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6) o (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6).

En una forma de realización de fórmula general I, R¹ es dihidroxialquilo(C₂-C₆).

A continuación se hace referencia a la parte de fórmula I que presenta la estructura:

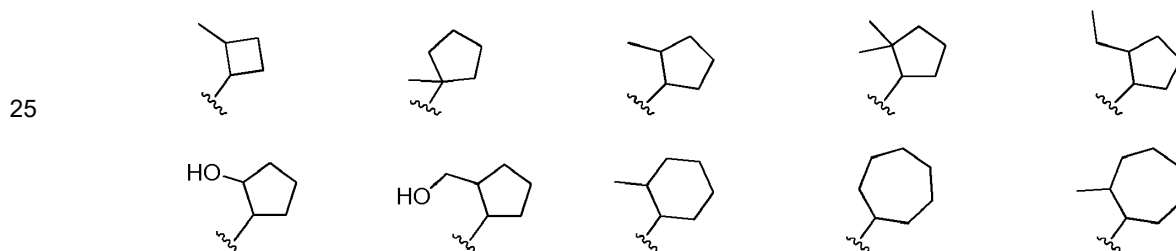


5 En una forma de realización de fórmula general I, R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo; R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6); y R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

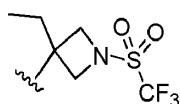


En una forma de realización de fórmula general I, R² es alquilo(C1-6); R³ es alquilo(C1-6); y R⁴ es hidrógeno.

20 En una forma de realización de fórmula general I, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6); y R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6). En una forma de realización, R⁴ es hidrógeno o metilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



30 En una forma de realización de fórmula general I, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6). Un ejemplo no limitativo es la estructura:



35 En una forma de realización, la fórmula general I comprende compuestos de fórmula IA, y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-, hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3) o hetCyc⁴;

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, alquilo(C1-3), H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y H₂NCH₂C(=O)-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

hetCyc^{3a} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y alquilo(C1-3);

hetCyc⁴ es azetidinio sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-;

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH;

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH;

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

R y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

5

En una forma de realización de fórmula **IA**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6).

En una forma de realización, la fórmula general **I** comprende compuestos de fórmula **IB**, y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

10

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6);

15

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

20

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

25

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

30

En una forma de realización de fórmula **IB**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6).

En una forma de realización de fórmula **IB**, R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

35

En una forma de realización de fórmula **IB**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

En una forma de realización, la fórmula general **I** comprende compuestos de fórmula **IC**, y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

40

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6);

45

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo;

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6); y

50

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

En una forma de realización de fórmula **IC**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6).

En una forma de realización de fórmula **IC**, R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

55

En una forma de realización de fórmula **IC**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

60

En una forma de realización, la fórmula general **I** comprende compuestos de fórmula **ID**, y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

65

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-, hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3) o hetCyc⁴;

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

5 m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y H₂NCH₂C(=O)-;

10

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

15 R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

20

hetCyc^{3a} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

25

hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

30 R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

35 hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y alquilo(C1-3);

hetCyc⁴ es azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

40 Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxialquilo(C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-;

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

45 hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH;

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH;

50 R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

55 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

60 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

65 En una forma de realización de fórmula **ID**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6).

En una forma de realización de fórmula **ID**, R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

En una forma de realización de fórmula **ID**, R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), R² es alquilo(C1-6), R³ es alquilo(C1-6), y R⁴ es hidrógeno.

En una forma de realización, la fórmula general **I** comprende compuestos de fórmula **IE**, y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R¹ es Cyc¹(CH₂)_m- o alquilo(C1-6);

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-3);

m es 0 o 1;

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

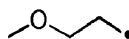
R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto pueden prepararse y aislarse como una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces este estereoisómero se especifica y define de esta manera.

Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente del sustituyente descrito más a la derecha es el componente que presenta la valencia libre. Para ilustrar, (alcoxi de C1-4)alquilo(C1-6) se refiere a un radical alquilo, en el que el radical está en el primer átomo de carbono del grupo alquilo(C1-6) como se muestra. Un ejemplo es 2-metoxietilo, que se puede representar por la estructura:



Como se usa en la presente memoria, la palabra “un” antes de un sustantivo representa uno o más del sustantivo particular.

Los términos “alquilo(C1-3)”, “alquilo(C2-3)”, “alquilo(C1-4)”, “alquilo(C1-6)”, “alquilo(C2-6)” y “alquilo(C3-6)”, como se usan en la presente memoria, se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena ramificada o lineal saturados de uno a tres átomos de carbono, dos a tres átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, uno a seis átomos de carbono, dos a seis átomos de carbono, y tres a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, y hexilo.

El término “alcoxi(C1-6)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y butoxi.

Los términos “trifluoroalquilo(C1-6)”, “difluoroalquilo(C1-6)” y “fluoroalquilo(C1-6)”, como se usan en la presente memoria, se refieren a radicales monovalentes de cadena lineales o ramificada saturados de uno a seis átomos

de carbono, en los que tres de los átomos de hidrógeno están reemplazados por tres, dos o un átomo de flúor, respectivamente. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, y 2,2-difluoroetilo.

5 En los casos en los que se usa el término “heterociclo”, se pretende que el término se refiera a un anillo heterocíclico saturado.

Asimismo se apreciará que ciertos compuestos de fórmula general I se pueden utilizar como intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula general I.

10 Los compuestos de fórmula general I incluyen sus sales. En ciertas formas de realización, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de fórmula general I incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula general I. Los ejemplos particulares de sales incluyen sales de ácido trifluoroacético y sales de ácido clorhídrico.

15 La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se está tratando con ella.

20 La expresión “enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas”, como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con la actividad aberrante de JAK cinasas (incluyendo la sobreexpresión o mutación de la cinasa), y enfermedades mediadas por las rutas de señalización implicadas con JAK cinasas. Los ejemplos no limitativos de enfermedades y trastornos asociados a JAK cinasas incluyen cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria.

25 Las expresiones “JAK cinasa” y “JAK cinasas” se refieren a los cuatro miembros de la familia de cinasas Janus (JAK) de tirosina cinasas intracelulares no receptoras, es decir, Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión “inhibidor de JAK cinasas”, cuando se usa en referencia a un compuesto de fórmula general I, significa que un compuesto de fórmula general I es un inhibidor de una o más de Tyk2, JAK1, JAK2 y/o JAK3.

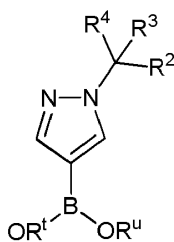
35 Se apreciará además que los compuestos de fórmula general I y sus sales pueden aislarse en forma de solvatos, y por lo tanto, cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, compuestos de fórmula general I y sus sales pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares.

40 Los compuestos de fórmula general I asimismo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula general I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o sintético, con abundancia natural o en una forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H , o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N , o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F , o mezclas de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general I asimismo incluyen compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radiactivos, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, reactivos de investigación, por ejemplo reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo agentes de formación de imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula general I, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

55 Los compuestos de fórmula general I asimismo incluyen los compuestos de los ejemplos 1-218 descritos en la presente memoria, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, los compuestos de fórmula general I se seleccionan de entre el grupo que consiste en la base libre de los compuestos de los ejemplos 1-218, las sales de ácido trifluoroacético de los compuestos de los ejemplos 1-218, y las sales de ácido clorhídrico de los compuestos de los ejemplos 1-218.

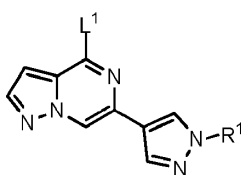
60 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, que comprende:

65 (a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula II:



II

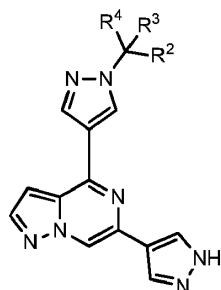
5 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula general I, y R^t y R^u son H o alquilo(C1-6), o R^t y R^u , junto con los átomos a los que están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de (alquilo de C1-3), con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula III



III

10 en la que R^1 es como se define para la fórmula general I, y L^1 es halógeno, un grupo alquilsulfonato, un grupo arilsulfonato, o un grupo triflato, en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente en presencia de un ligando; o

15 (b) para un compuesto de fórmula general I en la que R^1 es alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-, R^cR^dN(alquilo de C2-3)-, (alquilo de C1-3)₂NSO₂(alquilo de C2-3)- o CH₃SO₂alquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IV

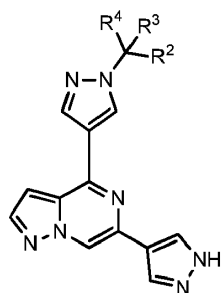


IV

20 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula general I, con alquil(C1-6)-L², hidroxialquil(C1-6)-L², hetCyc¹-L², hetCyc²CH₂-L², R^aR^bNC(=O)CH₂-L², hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-L², R^cR^dN(alquilo de C2-3)-L², (alquilo de C1-3)₂NSO₂(alquilo de C2-3)-L² o CH₃SO₂alquil(C1-6)-L², y L² es halógeno, un grupo alquilsulfonato o un grupo arilsulfonato, en presencia de una base, en los que hetCyc¹, R^a, R^b, hetCyc^{3a}, R^c y R^d son como se definen para la fórmula I; o

25

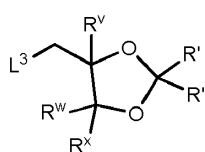
(c) para un compuesto de fórmula general I en la que R^1 es dihidroxialquilo(C2-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IV



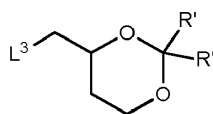
IV

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula I, con un compuesto que presenta la fórmula V, VI o VII

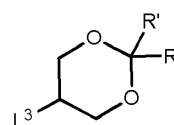
5



V



VI

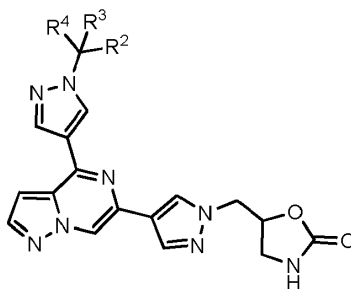


VII

en las que cada R' es metilo, R^v, R^w y R^x son independientemente H o metilo, y L³ es un halógeno, un grupo alquilsulfonato o un grupo arilsulfonato, en presencia de una base, seguido de un tratamiento con ácido clorhídrico; o

10

- (d) para un compuesto de fórmula general I en la que R¹ es H₂NCH₂CH(OH)CH₂-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula VIII



VIII

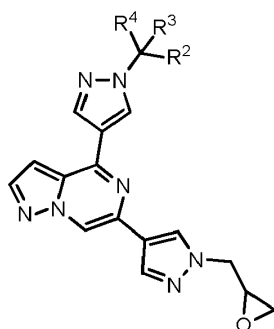
en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, con una base; o

15

- (e) para un compuesto de fórmula general I en la que R¹ es (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3)-, en el que hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno anular, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IX

20

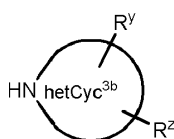
25



IX

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, con un reactivo que presenta la fórmula (alquilo de C1-3)NH₂, (alquilo de C1-3)₂NH o

5

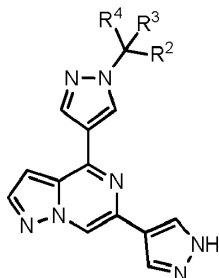


en la que R^y y R^z se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4), y hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno anular, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4); o

10

- (f) para un compuesto de fórmula general I en la que R¹ es hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6) o (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula X

15



X

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, con un reactivo que presenta la fórmula

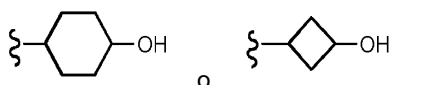
20



en la que G es alquilo(C1-4), trifluoroalquilo(C1-4), o (alcoxi de C1-4)alquilo(C1-4); o

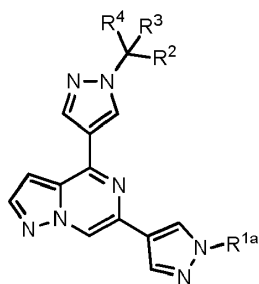
25

- (g) para un compuesto de fórmula general I en la que R¹ es



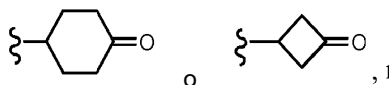
30

hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula XI



XI

en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula general I, y R^{1a} es



5

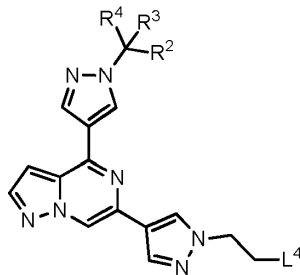
respectivamente, con un agente reductor; o

(h) para un compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidroxialquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente, en el que el hidroxialquilo(C1-6) está protegido como un éster de alquilo, con una base;

10

(i) para un compuesto de fórmula general I en la que R^1 es $R^cR^dN(CH_2CH_2)-$ o $hetCyc^{3a}(CH_2CH_2)-$, en el que R^c , R^d y $hetCyc^{3a}$ son como se definen para la fórmula general I, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula XII

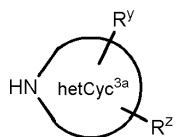
15



XII

en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula general I, y L^4 es un halógeno, un grupo alquilsulfonato o un grupo arilsulfonato, con un reactivo que presenta la fórmula $R^cR^dNH_2$ o

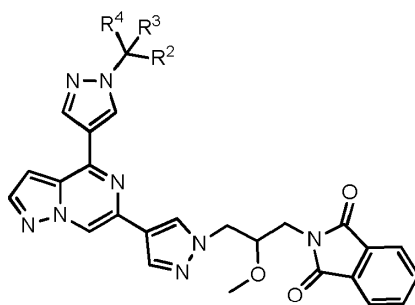
20



en la que $hetCyc^{3a}$ es como se define para la fórmula general I; o

25

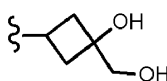
(j) para un compuesto de fórmula general I en la que R^1 es $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2-$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula XIII



XIII

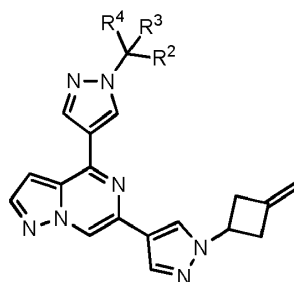
en la que R², R³ y R son como se definen para la fórmula general I, con hidracina; o

- 5 (k) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es



hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **XIV**

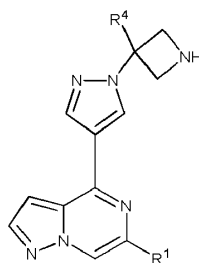
10



XIV

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, con un agente oxidante; o

- 15 (l) para un compuesto de fórmula general I en la que R¹ es Cyc¹(CH₂)_m-, Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con H₂NHC(=O)- o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-, y m es 0, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula general I en la que R¹ es Cyc¹(CH₂)_m-, Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con CH₃C(=O)O-, y m es 0, con amoniaco o (alquilo de C1-3)NH; o
- 20 (m) para un compuesto de fórmula general I en la que R² y R³ forman un anillo azacíclico de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃, y R¹ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula **XIV**



XIV

25

en la que R¹ y R⁴ son como se definen para la fórmula general I, con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base; y

- 30 opcionalmente eliminar cualesquiera grupos protectores, y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En los procedimientos anteriores (a), (b), (c) e (i), un ejemplo de un alquilsulfonato incluye metilsulfonato, y un

ejemplo de un arilsulfonato es un grupo 4-toluenosulfonato (es decir, un grupo tosilo).

En referencia al procedimiento (a), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, P(Cy)₃, complejo de PdCl₂(dppf) con CH₂Cl₂, y Pd(PPh₃)₄. Los ligandos adecuados incluyen XPHOS (diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo), DIPHOS (1,2-Bis(difenilfosfino)etano, o rac-BINAP (2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico). La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido, alcóxido, o acetato de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio o acetato de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno, DMF o DME. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura que oscila de la temperatura ambiente a 120°C, por ejemplo de 80 a 110°C.

En referencia al procedimiento (b), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como dimetilacetamida (DMA).

En referencia al procedimiento (c), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF o DME.

En referencia al procedimiento (d), las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF.

En referencia al procedimiento (g), los agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, e hidruro de litio y aluminio.

En referencia al procedimiento (h), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio.

En referencia al procedimiento (k), los agentes oxidantes adecuados incluyen N-óxido de N-metilmorfolina en combinación con tetraóxido de osmio.

En referencia al procedimiento (m), las bases adecuadas incluyen bases de amina, tales como diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen disolventes neutros tales como diclorometano y dicloroetano. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.

Los grupos amina en los compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores pueden protegerse con cualquier grupo protector de amina conveniente. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (Boc), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Asimismo, los grupos carboxilo pueden protegerse con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo(C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos de alcohol pueden protegerse con cualquier grupo protector de alcohol conveniente. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen bencilo, tritilo, éteres de sililo, y similares.

Asimismo se describen los compuestos de fórmulas III, IV, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV, que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos de fórmula general I.

Los compuestos de fórmula general I representan nuevos inhibidores de una o más JAK cinasas. En particular, los compuestos son inhibidores de Tyk2, JAK1, JAK2 y/o JAK3, y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a citocinas o JAK cinasas, tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de órganos, tejidos y células trasplantados, y trastornos hematológicos y neoplasias y sus comorbilidades.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de Tyk2 puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo A.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de JAK1 puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo B.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de JAK2 puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo C.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de JAK3 puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo D.

Los compuestos de fórmula general I pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a JAK cinasas, tales como enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, en la presente memoria se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. Asimismo se proporciona en la presente memoria un método para prevenir una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En una forma de realización no limitativo, la enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria se selecciona de entre el grupo:

- (i) artritis, que incluye artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, osteoartritis, y artropatías seronegativas;
- (ii) inflamaciones intestinales, que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, y gastroenteritis eosinofílica;
- (iii) enfermedades de las vías respiratorias, que incluyen asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen asma refractaria grave, asma crónica, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma alérgica, y enfermedad pulmonar por obstrucción crónica;
- (iv) reacciones alérgicas, que incluyen reacción alérgica grave (incluida la anafilaxia);
- (v) enfermedades, trastornos o afecciones oculares, que incluyen enfermedades autoinmunitarias del ojo, uveítis, que incluye uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, uveítis inducida por gafas, y neuritis óptica;
- (vi) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, que incluyen psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis grave, eccema, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruriginosas, alopecia areata, y mastocitosis;
- (vii) septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y fiebre neutropénica;
- (viii) fibrosis, que incluye fibrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, y esclerodermia;
- (ix) gota (resolución de tofos);
- (x) lupus (asimismo conocido como lupus eritematoso sistémico), que incluye manifestaciones tales como lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus neurosiquiátrico y otras manifestaciones;
- (xi) enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, y lesión por reperusión isquémica en el accidente cerebrovascular;
- (xii) diabetes, que incluye diabetes de tipo I, y las complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, y obesidad;
- (xiii) espondiloartritis axial (SpA axial); y
- (xiv) Trastornos de activación del interferrón tipo 1, tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Aicardi-Goutieres, miositis, y periodontitis.

Los ejemplos adicionales de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias incluyen nefropatía, sarcoidosis, pancreatitis, tiroiditis autoinmunitaria, fibromialgia, aterosclerosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria de anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, miocarditis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica agresiva, glomerulopatía membranosa, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, esclerosis sistémica, panarteritis nodosa, penfigoide ampolloso, síndrome de Cogan, granulomatosis de Wegener, fibrosis quística, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome antifosfolípido, polimiositis, dermatomiositis, nefritis membranosa, colangitis esclerosante primaria, urticaria crónica grave, arteritis de células gigantes, esofagitis eosinofílica, y gastritis eosinofílica.

En un caso, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos

en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de (i) artritis, que incluye artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, osteoartritis, y artropatías seronegativas; (ii) inflamaciones intestinales, que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, y gastroenteritis eosinofílica; (vi) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, que incluyen psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis grave, eccema, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruriginosas, alopecia areata, y mastocitosis; y (x) lupus (asimismo conocido como lupus eritematoso sistémico), que incluye manifestaciones tales como lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus neurosiquiátrico y otras manifestaciones.

En un caso, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de lupus, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y enfermedades inflamatorias del intestino.

En un caso, se describe en la presente memoria un método para prevenir enfermedades y trastornos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de:

(i) artritis, que incluye artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, osteoartritis, y artropatías seronegativas;

(ii) inflamaciones intestinales, que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, y gastroenteritis eosinofílica;

(vi) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, que incluyen psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis grave, eccema, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruriginosas, alopecia areata, y mastocitosis; y

(x) lupus (asimismo conocido como lupus eritematoso sistémico), que incluye manifestaciones tales como lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus neurosiquiátrico y otras manifestaciones.

Los compuestos de fórmula general I asimismo pueden ser útiles para tratar rechazos de trasplantes de órganos, tejidos o células, incluyendo el trasplante de médula ósea, y en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias y de las complicaciones que surgen de ellas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Por lo tanto, se describe en la presente memoria un método para tratar el rechazo de trasplante de órganos, tejidos o células en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Asimismo se describe en la presente memoria un método para prevenir el rechazo del trasplante de órganos, tejidos o células en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Los compuestos de fórmula I asimismo pueden ser útiles en el tratamiento de ciertas neoplasias, que incluyen tumores sólidos, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), y neoplasias hematológicas tales como linfomas y leucemias, y además pueden ser útiles en el tratamiento de sus complicaciones, que incluyen las secuelas de neoplasias hematológicas (por ejemplo, en el tratamiento de la esplenomegalia en la mielofibrosis), así como la caquexia en pacientes con tumores sólidos.

Por lo tanto, se describe en la presente memoria un método para tratar neoplasias en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En una forma de realización, las neoplasias se seleccionan de tumores sólidos, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), y neoplasias hematológicas.

En algunos casos, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto diagnosticado con un trastorno asociado a JAK cinasas (por ejemplo, un trastorno asociado a JAK cinasas como se describe en la presente memoria), que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una enfermedad asociada a JAK (por ejemplo, un trastorno asociado a JAK cinasas como se describe en la presente memoria) en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo de: ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune® o Neoral®), rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept®, azatioprina (por ejemplo, Imuran®), daclizumab (por ejemplo, Zenapax®), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona), metotrexato, estatinas®, agentes anti-TNFN (por ejemplo, Enbrel® (etanercept) o Humira® (adalimumab)), Orencia® (abatacept), ciclofosfamida, ácido micofenólico, hidroxicloroquina, y metformina.

En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores del receptor de retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la prenilproteína transferasa.

En algunos casos, el agente terapéutico o terapia adicional es cirugía o radioterapia, que incluye, por ejemplo, terapia con radioyodo, radiación de haz externo, y terapia con radio 223.

En algunos casos, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como se describe en la presente memoria) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con por lo menos una terapia o agente terapéutico adicional seleccionado de ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune® o Neoral®), rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato (por ejemplo, Cellcept®, azatioprina (por ejemplo, Imuran®), daclizumab (por ejemplo, Zenapax®), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona), metotrexato, estatinas, agentes anti-TNF (por ejemplo, Enbrel® (etanercept) o Humira® (adalimumab)), Orencia® (abatacept), ciclofosfamida, ácido micofenólico, hidroxicloroquina, metformina, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores del receptor de retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la prenilproteína transferasa, terapia con radioyodo, radiación de haz externo, y terapia con radio 223, en el que la cantidad del compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con la terapia o agente terapéutico adicional, es eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas es cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente.

El o los agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar como una o más dosis con una o más dosis de un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como parte de las mismas formas de dosificación o separadas, por la misma o diferentes vías de administración, y en los mismos o diferentes calendarios de administración según la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la materia.

Asimismo se describe en la presente memoria (i) una combinación farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas en un sujeto que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, para uso simultáneo, separado o secuencial para

el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas), en el que las cantidades del compuesto de fórmula general I, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y del agente terapéutico adicional son juntas eficaces en el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas; (ii) una composición farmacéutica que incluye tal combinación; (iii) el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas; y (iv) un paquete o producto comercial que incluye dicha combinación para uso simultáneo, separado o secuencial.

La expresión “combinación farmacéutica”, como se usa en la presente memoria, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo, por ejemplo (a) un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) otro agente terapéutico, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión “combinación fija” significa que los principios activos, por ejemplo (a) un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) otro agente terapéutico, se administran ambos a un sujeto simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. La expresión “combinación no fija” significa que los principios activos, por ejemplo (a) un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) otro agente, se administran ambos a un sujeto como entidades separadas, ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en el que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del sujeto. Para una combinación no fija, los principios activos individuales de la combinación se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia, o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o individuales.

Como se usan en la presente memoria, los términos “tratar” o “tratamiento” o “tratando” significan un alivio, en su todo o en parte, de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno o afección (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas, tal como cualquiera de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de órganos, tejidos y células trasplantados, y trastornos hematológicos y neoplasias y sus comorbilidades), o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento posterior de esos síntomas.

Como se usa en la presente memoria, el término “prevenir” o “que previene”, como se usa en la presente memoria, significa la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, en todo o en parte, de la enfermedad o trastorno o afección (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas, tal como cualquiera de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, rechazo de órganos, tejidos y células trasplantados, y trastornos hematológicos y neoplasias y sus comorbilidades), o un síntoma de los mismos.

Las expresiones “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iv) prevenir la aparición, recurrencia o propagación, en todo o en parte, de la enfermedad o afección descrita en la presente memoria. La cantidad de un compuesto de fórmula general I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, y la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero no obstante puede ser determinado de forma rutinaria por un experto en la materia.

Como se usa en la presente memoria, el término “sujeto”, “individuo” o “paciente”, usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto ha experimentado y/o exhibido por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas formas de realización, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado a JAK cinasas. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente pediátrico (es decir, un paciente menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento). El término “pediátrico” se puede dividir además en diversas subpoblaciones que incluyen: recién nacidos (desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida); lactantes (29 días a menos de dos años); niños (dos años a menos de 12 años); y adolescentes (12 a 21 años de edad (hasta el vigésimo segundo cumpleaños, pero sin incluirlo)).

Como se usa en la presente memoria, el término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero no se limita a, primates (incluyendo seres humanos), cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, y hámsteres. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano.

Los compuestos de fórmula general I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, los pulmones, la musculatura o la vasculatura, o por vía tópica (por ejemplo, transdérmica, dérmica, oftálmica, y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal). Los compuestos de fórmula general I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en cualquier forma

administrativa conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, pomadas, cremas, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia.

Las composiciones que comprenden como principio activo un compuesto de fórmula general I como se proporciona en la presente memoria, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de alrededor de 5 a alrededor de 1,000 mg (1 g), más habitualmente alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para la administración al sujeto que lo necesite, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg, alrededor de 15 mg a alrededor de 20 mg, alrededor de 20 mg a alrededor de 25 mg, alrededor de 25 mg a alrededor de 30 mg, alrededor de 30 mg a alrededor de 35 mg, alrededor de 35 mg a alrededor de 40 mg, alrededor de 40 mg a alrededor de 45 mg, o alrededor de 45 mg a alrededor de 50 mg del principio activo.

En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria contienen de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 400 mg, o alrededor de 450 mg a alrededor de 500 mg del principio activo.

En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 1,000 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen alrededor de 500 mg a alrededor de 550 mg, alrededor de 550 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 600 mg a alrededor de 650 mg, alrededor de 650 mg a alrededor de 700 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 750 mg, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg, alrededor de 800 mg a alrededor de 850 mg, alrededor de 850 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 900 mg a alrededor de 950 mg, o alrededor de 950 mg a alrededor de 1,000 mg del principio activo.

El principio activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis, y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente la determinará normalmente un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

En consecuencia, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos ejemplificativos descritos en la presente memoria) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En una forma de realización, la composición farmacéutica se formula como un comprimido o cápsula.

Asimismo se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en terapia. En un caso, se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a citocinas o JAK cinasas en un sujeto.

En una forma de realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias en un sujeto.

En una forma de realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en la prevención de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias en un sujeto.

En una forma de realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en el tratamiento del rechazo de trasplante en un sujeto.

5

En una forma de realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en la prevención del rechazo de trasplante en un sujeto.

10

En una forma de realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en el tratamiento de trastornos hematológicos y neoplasias en un sujeto.

15

Según un aspecto adicional, se describe en la presente memoria el uso de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el tratamiento de enfermedades asociadas con citocinas o JAK cinasas en un sujeto.

20

En un caso, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

25

En un caso, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos, tejidos o células en un sujeto.

25

En un caso, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en el tratamiento de neoplasias en un sujeto.

30

Asimismo se describe en la presente memoria un método para inhibir la actividad de JAK cinasas en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En un caso, la célula es una célula de mamífero. En un caso, la puesta en contacto se produce *in vitro*. En un caso, la puesta en contacto se produce *in vivo*.

35

Como se usa en la presente memoria, la expresión "poner en contacto" se refiere a reunir los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una JAK cinasa con un compuesto proporcionado en la presente memoria incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que presenta una JAK cinasa, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente memoria en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK cinasa.

40

Se describen en la presente memoria kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con JAK cinasas, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionado en la presente memoria. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la materia. Asimismo se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea en forma de insertos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

50

Un experto en la materia reconocerá que tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* que utilizan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno dado.

55

Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos con un compuesto de fórmula general I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, que incluyen el primer ensayo clínico en el ser humano, el ensayo de determinación de la dosis y el ensayo de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse según métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

60

Ejemplos

65

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo

contrario, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Método de ensayo de inhibición enzimática general

5 Los ensayos descritos en los ejemplos A, B, C y D para la determinación de la actividad de cinasa Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3, respectivamente, utilizaron la tecnología basada en sustrato peptídico de fluorescencia de cinasa Omnia® (Invitrogen). Los componentes específicos de la mezcla de ensayo se describen en los ejemplos A, B, C y D. En estos ensayos, Mg^{2+} se quela con la fosforilación del péptido Omnia por la cinasa para formar un puente
10 entre el fluoróforo Sox potenciado por quelación y el fosfato, lo que da como resultado un aumento en la emisión de fluorescencia a 485 nm cuando se excita a 360 nm. Por tanto, las reacciones se leyeron a una excitación de 360 nm, y la emisión se midió a 485 nm cada 50 segundos durante 45 minutos usando un lector de placas de múltiples etiquetas PerkinElmer EnVision.

15 Las condiciones finales del amortiguador para los ensayos de Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3 fueron las siguientes: HEPES 25 mM, pH 7,4, 10 mM, $MgCl_2$, 0.01% Triton X-100 y DTT 1 mM.

Determinaciones de IC_{50} :

20 Los compuestos se prepararon a 50x la concentración final en DMSO realizando diluciones en serie de 3 veces a partir de una dilución intermedia de 500 μM para proporcionar una curva de dosificación de 10 puntos que presenta una dosis alta de 10 μM . Se transfirieron alícuotas de dos μl de estos a una placa nueva para una dilución intermedia de diez veces con amortiguador de ensayo. A continuación, se transfirieron alícuotas de cinco μl de los
25 compuestos diluidos a 20 μl de mezclas de ensayo descritas en los ejemplos A, B, C y D para una concentración final de DMSO del 2%. Por lo general, se incluyó un compuesto estándar o de referencia en cada placa de ensayo para validar esa placa. Para cada placa, se calcularon los valores de porcentaje de control (POC) para cada pocillo según la siguiente ecuación:

$$POC = \frac{\text{Muestra} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100,$$

30 en la que

X_{\max} = Controles desinhibidos promedio
 X_{\min} = Fondo promedio

35 Las IC_{50} se estimaron a partir de los POC utilizando un modelo logístico estándar de 4 parámetros:

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D},$$

40 en la que

A = Y mínimo (asíntota inferior)
B = Y máximo (asíntota superior)
45 C = EC_{50}
D = Factor de pendiente
X = Concentración del compuesto (nM)
Y = POC

50 La IC_{50} se define como la concentración de inhibidor a la que el POC es igual a 50 para la curva ajustada.

Ejemplo A

Ensayo de inhibición de Tyk2

55 Los compuestos de fórmula I se examinaron en busca de su capacidad para inhibir Tyk2 usando el método de ensayo de inhibición enzimática general, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 1 mM, péptido Omnia® Y12 8 μM (n° de catálogo IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), y Tyk2 1 nM en un volumen total de 25 μl . El dominio de Tyk2 cinasa humana, que comprende los aminoácidos 886 a 1187 con 10 restos de histidina adicionales (etiqueta de histidina) en el término carboxi, se expresó y purificó a partir de baculovirus de la propia
60 compañía en Array BioPharma Inc. (Boulder, CO). La etiqueta de histidina se escindió después de la purificación usando condiciones estándar.

Ejemplo B

Ensayo de inhibición de JAK1

5 Los compuestos de fórmula I se examinaron en busca de su capacidad para inhibir JAK1 utilizando el método de ensayo de inhibición enzimática general, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 1 mM, péptido Omnia® Y12 8 μ M (n° de catálogo IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), y JAK1 12,5 nM en un volumen total de 25 μ l. JAK1 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV4775).

Ejemplo C

Ensayo de inhibición de JAK2

15 Los compuestos de fórmula I se examinaron en busca de su capacidad para inhibir JAK2 utilizando el método de ensayo de inhibición enzimática general, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 1 mM, péptido Omnia® Y7 10 μ M (n° de catálogo IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), y JAK2 4 nM en un volumen total de 25 μ l. JAK2 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV4288).

Ejemplo D

Ensayo de inhibición de JAK3

25 Los compuestos de fórmula I se examinaron en busca de su capacidad para inhibir JAK3 utilizando el método de ensayo de inhibición enzimática general, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 1 mM, péptido Omnia® Y7 10 μ M (n° de catálogo IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), y JAK3 2 nM en un volumen total de 25 μ l. JAK3 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV4080).

30 La tabla 1 proporciona intervalos promediados de IC_{50} para los compuestos descritos en los ejemplos cuando se prueban en los ensayos descritos en los ejemplos A, B, C y D. Para cada valor de IC_{50} mostrado en la tabla 1, "A" representa un valor de IC_{50} de menos de 10 nM, "B" representa un valor de IC_{50} de más de 10 nM y menos de 100 nM, "C" representa un valor de IC_{50} de más de 100 nM y menos de 1000 nM, y "D" representa un valor de IC_{50} de más de 1000 nM y menor o igual a 10,000 nM.

Tabla 1

Nº de Ej.	IC_{50} de enzima TYK2 1 mM ATP	IC_{50} de enzima JAK1 1 mM ATP	IC_{50} de enzima JAK2 1 mM ATP	IC_{50} de enzima JAK3 1 mM ATP
1	D	D	D	D
2	C	D	C	D
3	B	D	B	D
4	B	C	B	D
5	B	C	C	D
6	B	B	B	D
7	B	D	B	D
8	B	B	B	D
9	B	C	B	D
10	B	D	B	D
11	B	D	B	D
12	C	D	C	D
13	B	C	A	D
14	B	B	B	D
15	B	B	B	D
16	B	B	B	D
17	B	C	B	D
18	B	B	B	D
19	D	D	D	D
20	B	B	B	D
21	C	D	B	D
22	B	C	B	D
23	B	C	B	D
24	B	C	B	D
25	B	C	B	D
26	C	D	C	D

ES 2 865 483 T3

Nº de Ej.	IC ₅₀ de enzima TYK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK1 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK3 1 mM ATP
27	B	D	B	D
28	B	D	B	D
29	B	C	B	D
30	B	C	B	D
31	B	C	A	D
32	A	B	A	D
33	A	C	A	D
34	B	B	A	D
35	B	C	B	D
36	A	C	A	D
37	B	C	A	D
38	B	C	B	D
39	B	B	B	D
40	B	C	B	D
41	B	C	B	D
42	B	D	B	D
43	B	D	B	D
44	B	D	D	D
45	D	D	D	D
46	N/T	N/T	N/T	N/T
47	D	D	D	D
48	A	B	A	D
49	C	D	D	D
50	D	D	C	C
51	C	D	D	D
52	B	C	B	D
53	C	D	C	D
54	B	C	B	D
55	B	C	C	D
56	B	D	B	D
57	B	C	B	D
58	B	C	B	D
59	B	C	B	D
60	B	D	B	D
61	B	C	B	D
62	B	C	B	D
63	B	C	B	D
64	B	C	B	D
65	B	C	B	D
66	B	B	B	C
67	C	C	B	C
68	B	C	B	D
69	C	D	C	D
70	B	C	B	D
71	C	D	C	D
72	C	C	C	D
73	B	D	B	D
74	B	D	C	D
75	C	D	C	D
76	C	D	C	D
77	C	D	C	D
78	C	D	C	D
79	B	B	B	D
80	C	D	C	D
81	B	C	B	D
82	C	C	B	D
83	B	D	B	D
84	B	B	B	D
85	C	D	A	D
86	A	C	B	D
87	C	D	C	D

ES 2 865 483 T3

Nº de Ej.	IC ₅₀ de enzima TYK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK1 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK3 1 mM ATP
88	C	D	C	D
89 Pico A	B	C	B	D
90 Pico B	B	C	B	D
91 Pico A	B	C	B	D
92 Pico B	B	C	B	D
93 Pico A	B	D	C	D
94 Pico B	B	C	B	D
95 Pico A	D	D	D	N/T
96 Pico B	D	D	C	D
97	B	C	C	D
98	B	D	B	D
99	B	D	B	D
100	B	D	B	D
101	B	D	B	D
102	C	D	B	D
103	B	D	B	D
104	B	D	B	D
105	C	D	C	D
106	C	D	C	D
107	B	C	B	D
108	B	C	B	D
109	C	D	D	D
110	B	C	B	D
111	B	C	B	D
112	C	D	C	D
113	B	D	C	D
114	B	C	B	D
115	B	C	B	D
116	B	D	B	D
117	C	C	C	D
118	B	B	A	D
119	A	C	B	D
120	B	C	B	D
121	B	C	B	D
122	B	B	B	D
123	B	C	B	D
124	B	C	B	D
125	B	D	C	D
126	B	C	B	D
127	C	D	C	D
128	C	D	C	D
129	B	C	B	D
130	B	D	B	D
131	B	C	B	D
132 Pico A	B	C	B	D
133 Pico B	B	B	A	D
134	B	B	B	D
135	B	D	B	D
136	B	C	B	D
137	B	C	B	D
138	B	D	B	D
139	B	C	C	D
140	B	D	B	D
141	B	D	B	D
142	B	D	B	D
143	C	D	B	D
144	B	C	B	D
145	C	C	B	D
146	B	D	B	D
147	B	D	B	D
148 Pico A	C	D	C	D

ES 2 865 483 T3

Nº de Ej.	IC ₅₀ de enzima TYK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK1 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK3 1 mM ATP
149 Pico B	B	D	B	D
150 Pico A	B	D	B	D
151 Pico B	B	C	B	D
152 Pico B	B	D	B	D
153 Pico A	B	C	B	D
154 Pico B	B	C	B	D
155 Pico A	B	C	B	D
156 Pico B	B	C	B	D
157 Pico A	B	C	B	D
158 Pico B	B	B	B	D
159 Pico A	B	C	B	D
160 Pico B	B	D	B	D
161	B	C	B	D
162	A	C	B	D
163 Pico A	B	C	A	D
164 Pico B	C	D	C	D
165	B	C	B	D
166	B	C	B	D
167	B	C	B	D
168	B	D	B	D
169	C	D	C	D
170	B	C	B	D
171	B	C	B	D
172	B	B	B	D
173	B	C	B	D
174	B	C	B	D
175	C	D	B	D
176	A	C	C	D
177	A	C	B	D
178	B	D	B	D
179	B	D	B	D
180	C	D	C	D
181	B	C	B	D
182	B	C	B	D
183	B	D	B	D
184	C	D	C	D
185	C	C	C	D
186	B	D	B	D
187	B	C	B	D
188	B	D	B	D
189 Pico A	B	D	B	D
190 Pico B	C	D	C	D
191	B	B	B	D
192	B	B	B	D
193	C	D	C	D
194 Pico A	C	D	C	D
195 Pico B	C	D	C	D
196 Pico A	C	D	C	D
197 Pico B	B	C	B	D
198 Pico A	C	D	C	D
199 Pico B	C	D	C	D
200 Pico A	B	C	B	D
201 Pico B	B	D	B	D
202 Pico A	B	C	B	D
203 Pico B	B	C	B	D
204 Pico A	C	D	C	D
205 Pico A	B	C	B	D
206 Pico B	C	D	C	D
207 Pico A	B	C	A	C
208 Pico B	C	D	B	D
209 Pico A	B	C	B	D

Nº de Ej.	IC ₅₀ de enzima TYK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK1 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK2 1 mM ATP	IC ₅₀ de enzima JAK3 1 mM ATP
210 Pico B	C	D	C	D
211 Pico A	B	C	B	D
212 Pico B	C	D	C	D
213 Pico B	B	C	B	D
214 Pico A	B	C	C	D
215 Pico B	B	C	B	D
216	C	D	C	D
217	C	D	C	D
218	B	C	B	D

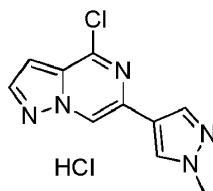
N/T = No ensayado en los ensayos descritos en los ejemplos A, B, C y D, pero se encontró que era activo cuando se ensayó en protocolos de ensayo alternativos de las enzimas Tyk2, JAK1, JAK2 y JAK3.

Preparación de intermedios sintéticos

Preparación 1

5

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



10 Etapa A: En 250 ml de acetonitrilo se disolvió 2-cloro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (18.3 g, 115 mmoles) y 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (24.5 g, 115 mmoles) antes de que se añadiese en una porción K₂CO₃ finamente molido (31.9 g, 231 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con acetonitrilo (100 ml). El filtrado se concentró a vacío hasta un aceite espeso. El aceite se disolvió en EtOAc (80 ml), y se añadió lentamente heptano (200 ml) con agitación. Los sólidos resultantes se agitaron durante 2 horas, después se filtraron y se lavaron con heptano. Los sólidos se secaron en un horno de vacío para proporcionar 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (26.4 g, 77.4 mmoles, rendimiento de 67.1%).

15
20 Etapa B: En 320 ml de ácido acético se combinaron 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (8.0 g, 23.9 mmoles) y NH₄OAc (55.3 g, 718 mmoles) en una vasija a presión de vidrio de 500 ml. La vasija se selló, y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante la noche, seguido de calentamiento a 160°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se vertió en un matraz de 2 l. Se añadió lentamente agua (960 ml), y la mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas. La suspensión rosa fina que resultó después de agitar durante la noche se recogió mediante filtración a vacío. Los sólidos se recogieron y se secaron en un horno de vacío para proporcionar una mezcla 2:1 de 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (5.45 g, 6.26 mmoles, rendimiento de 26.2%) y ácido 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (5.45 g, 13.9 mmoles, rendimiento de 58.0%).

25
30 Etapa C: Se cargó 4-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo bruto (10.00 g, 34.81 mmoles) en un matraz de 500 ml equipado con agitación mecánica, un termopar y un condensador de reflujo equipado con un globo de nitrógeno. Se añadió HCl 6 N (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 32 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche, y se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y después se filtró. Los sólidos resultantes se aclararon con agua, y se secaron en el horno de vacío durante la noche para proporcionar ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (8.8 g, 33.95 mmoles, rendimiento de 97.5%).

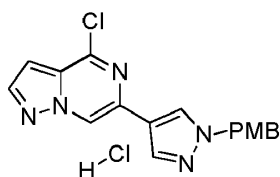
35
40 Etapa D: Se añadió ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (10.0 g, 38.6 mmoles) a matraz de 500 ml equipado con agitación mecánica, un termopar, un condensador de reflujo, y presión estática de nitrógeno. Se añadieron Cu(OAc)₂ (3.5 g, 19.3 mmoles), 1,10-fenantrolina (3.5 g, 19.3 mmoles) y N-metilpirrolidona (100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 165°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió HCl 3 M (200 ml) para proporcionar una suspensión, que se agitó durante la noche. El producto se recogió mediante filtración a vacío, se enjuagó con agua, y se secó en el horno a vacío durante la noche para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (8.0 g, 37.2 mmoles, rendimiento de 96.4%).

45

Etapa E: A un matraz de 3 bocas de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, una sonda de temperatura interna y un condensador de reflujo, se añadió 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (5.0 g, 23.2 mmoles), seguido de tricloruro de fosforilo (34.6 ml, 371 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C bajo nitrógeno durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C, después se cargó con 40 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con 20 ml de acetonitrilo y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 2.65 g de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina. Los filtrados se diluyeron con 80 ml de metil terc-butil éter, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron para proporcionar 2.97 g adicionales de producto. El rendimiento total de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina fue 4.55 g (16.8 mmoles, rendimiento de 72.5%).

Preparación 2

15 Hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



20 Etapa A: Se disolvió 4-yodo-1H-pirazol (5.0 g, 25.8 mmoles) en DMF (50 ml), y se añadió K_2CO_3 (4.27 g, 30.9 mmoles), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3.86 ml, 28.4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua, y se extrajo con Et_2O , se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (8.3 g, 26.4 mmoles, rendimiento de 103%).

25 Etapa B: Se disolvió 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (8.1 g, 26 mmoles) en THF (50 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2.9 M, 8.9 ml, 26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y después se añadió lentamente con una jeringa 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (3.5 g, 26 mmoles) disuelta en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y HCl 1N, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etanona (7.1 g, 27 mmoles, rendimiento de 104%) como un aceite ámbar que solidificó lentamente.

35 Etapa C: Se disolvió 2-cloro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etanona bruta (7.1 g, 21 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). Se añadió 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (4.6 g, 21 mmoles), seguido de K_2CO_3 (5.9 g, 43 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (8.7 g, 20 mmoles, rendimiento de 92%) como un sólido blanco.

40 Etapa D: Se disolvió 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (8.2 g, 18.6 mmoles) en HOAc (100 ml), y se añadió NH_4OAc (43.1 g, 559 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml), se filtró, y se secó para proporcionar 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (5.65 g, 14.4 mmoles, rendimiento de 77.1%) como un sólido blanco.

45 Etapa E: Se suspendió 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (5.4 g, 14 mmoles) en THF (60 ml), y se añadió hidróxido de litio 1 M (30 ml, 30 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con la adición lenta de HCl 1 M (35 ml) con agitación vigorosa. Se añadió agua adicional (10 ml), para ayudar a la agitación. La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 15 minutos, después se enfrió y se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con agua y se secaron en un horno de vacío para proporcionar ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (4.6 g, 13 mmoles, rendimiento de 92%) como un sólido blanco.

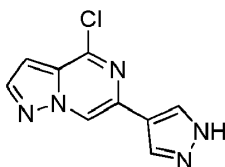
50 Etapa F: Se cargó ácido 4-hidroxi-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico (4.6 g, 13 mmoles) a un matraz de 25 ml, y se añadieron 1,10-fenantrolina (1.00 g, 5.5 mmoles) y diacetoxicobre (1.0 g, 5.5 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con N-metilpirrolidona (12 ml), y después se calentó hasta 165°C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche, se transfirió a un matraz con HCl 1 N (20 ml), y se agitó a 50°C durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción

se filtró, y los sólidos aislados se lavaron con agua y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 4.7 g de un sólido marrón oscuro. El sólido seco se suspendió en HCl 1 N (60 ml), y se añadió N-metilpirrolidona (10 ml) para ayudar a humedecer. La mezcla se agitó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se filtró, y los sólidos aislados se lavaron con agua hasta que el filtrado resultante fue incoloro. Los sólidos aislados se secaron en un horno de vacío para proporcionar 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (3.7 g, 12 mmoles, rendimiento de 91%) como un sólido marrón.

Etapa G: Se suspendió 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (3.7 g, 11.5 mmoles) en tricloruro de fosforilo (10.6 ml, 115 mmoles), y se calentó hasta 80°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió en metil terc-butil éter (80 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con metil terc-butil éter y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 2.7 g del producto deseado en forma de un sólido de color tostado. Después de reposar durante 2 días, el filtrado asimismo tenía sólidos. Estos se filtraron y se secaron para proporcionar 1.2 g adicionales de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (rendimiento total: 3.9 g, 10.4 mmoles, rendimiento de 90.0%).

Preparación 3

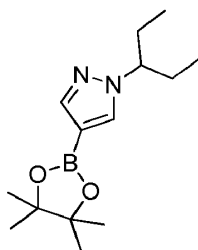
4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



A una bomba de vidrio de 150 ml se le añadieron 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (10.0 g, 29.4 mmoles), anisol (16.0 ml, 147 mmoles), ácido 2,2,2-trifluoroacético (45.3 ml, 589 mmoles) y ácido trifluorometanosulfónico (5.26 ml, 58.9 mmoles), y después se selló y se calentó hasta 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₃CN, y se concentró a presión reducida. El aceite caliente resultante se inactivó inmediatamente con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en 100 ml de CH₂Cl₂ y se sometió a ultrasonidos durante 2 horas, se agitó durante 1 hora, y se sometió a ultrasonidos y después se agitó intermitentemente durante los siguientes 30 minutos para crear una suspensión fina. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó para proporcionar 4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (6.99 g, 28.6 mmoles, rendimiento de 97.3%).

Preparación 4

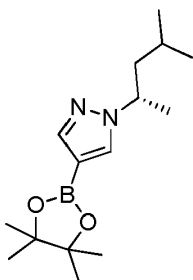
1-(pentan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4.0 g, 20.61 mmoles), 3-bromopentano (5.121 ml, 41.23 mmoles) y Cs₂CO₃ (8.060 g, 24.74 mmoles) se suspendieron en DMF (8 ml) y se sellaron en un recipiente a presión de vidrio, y se calentaron hasta 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la tapa se retiró lentamente [liberación de presión], se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(pentan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.8 g, 14.38 mmoles, rendimiento de 69.78%) como un aceite incoloro transparente.

Preparación 5

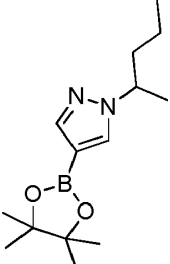
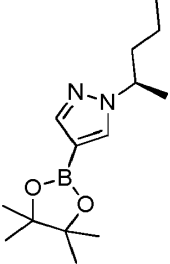
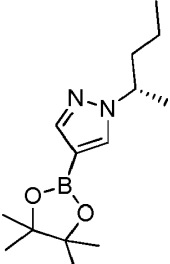
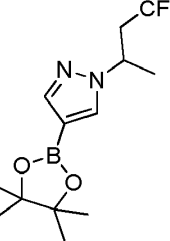
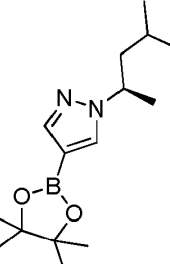
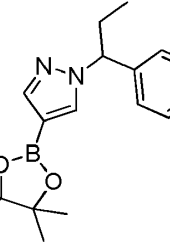
(S)-1-(4-metilpentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

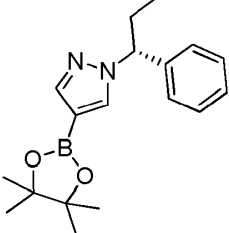
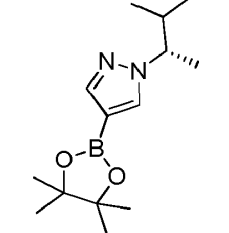
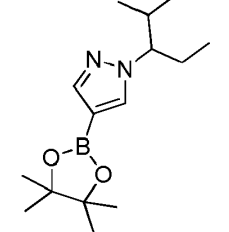
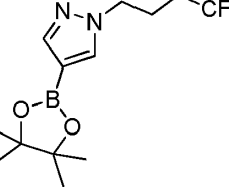
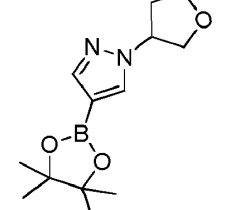
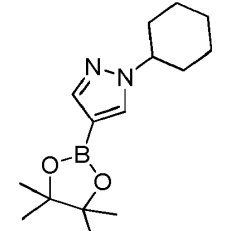
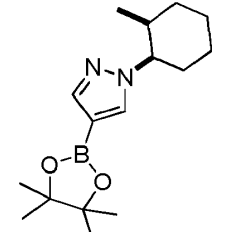


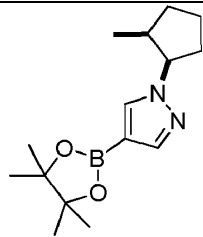
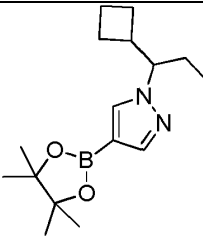
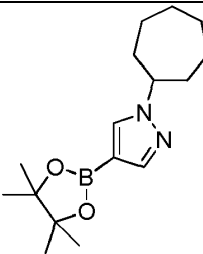
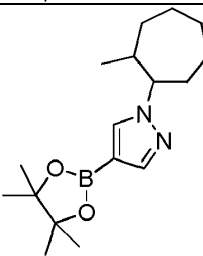
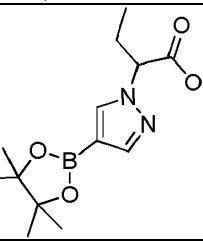
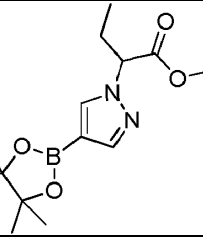
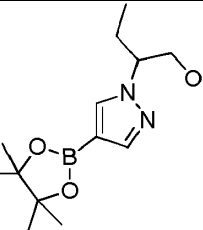
- 5 Etapa A: Una disolución de (R)-4-metilpentan-2-ol (3.74 ml, 29.4 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) a 0°C se trató con diisopropiletilamina (10.3 ml, 7.59 mmoles) seguido de la adición gota a gota de cloruro de mesilo (2.5 ml, 32.3 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, y se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de (R)-4-metilpentan-2-ilo como un aceite marrón que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación.
- 10 Etapa B: A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.59 g, 18.5 mmoles) en DMA anhidra (10 ml) se le añadió metanosulfonato de (R)-4-metilpentan-2-ilo (5.0 g, 27.7 mmoles), seguido de carbonato de cesio (12.0 g, 37.0 mmoles). La mezcla se agitó en un recipiente sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite marrón. El aceite se purificó sobre gel de sílice (9:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar (S)-1-(4-metilpentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.21 g, rendimiento de 62.4%) como un aceite amarillo pálido.
- 15

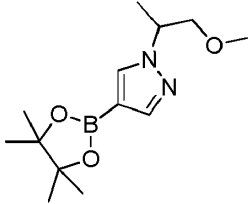
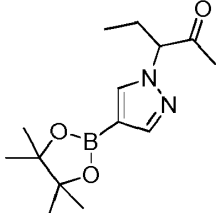
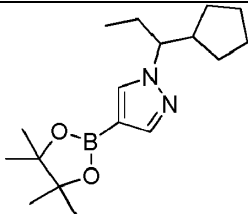
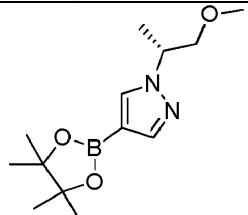
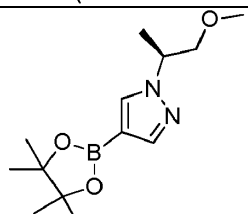
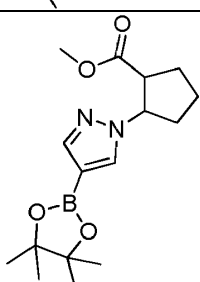
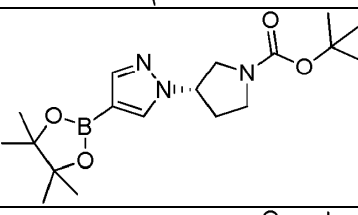
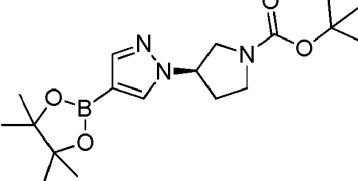
20 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento descrito en la preparación 3 o 4.

Preparación	Estructura	Nombre
6		1-(sec-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
7		(R)-1-(sec-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
8		(S)-1-(sec-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación	Estructura	Nombre
9		1-(pentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
10		(R)-1-(pentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
11		(S)-1-(pentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
12		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol
13		(R)-1-(4-metilpentan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
14		1-(1-fenilpropil)-4-(5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

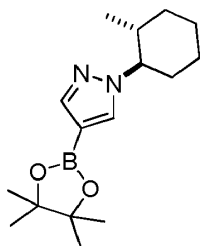
Preparación	Estructura	Nombre
15		(R)-1-(1-fenilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
16		(S)-1-(3-metilbutan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
17		1-(2-metilpentan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
18		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol
19		1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
20		1-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
21		1-(cis-2-metilciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación	Estructura	Nombre
22		1-(cis-2-metilciclopentil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
23		1-(1-ciclobutilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
24		1-cicloheptil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
25		1-(2-metilcicloheptil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
26		2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butanoato de metilo
27		2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butanoato de terc-butilo
28		1-(1-metoxibutan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación	Estructura	Nombre
29		1-(1-metoxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
30		3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pentan-2-ona
31		1-(1-ciclopentilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
32		(R)-1-(1-metoxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
33		(S)-1-(1-metoxipropan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
34		2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanocarboxilato de metilo
35		(S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
36		(R)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Preparación 37

1-(trans-2-metilciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



5

Etapa A: Se disolvieron 2-metilciclohexanona (5.41 ml, 44.6 mmoles) e hidrazincarboxilato de terc-butilo (6.19 g, 46.8 mmoles) en EtOH (50 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en 1:1 de agua:ácido acético (30 ml). Se añadió NaCNBH₃ (2.94 g, 46.8 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió lentamente en EtOAc (120 ml) y K₂CO₃ 2M (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(cis-2-metilciclohexil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (3.0 g) (que tiene la R_f más alta), y 2-(trans-2-metilciclohexil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (4.1 g, 18.0 mmoles, rendimiento de 40.3%) (que tiene el R_f más bajo).

10

15

Etapa B: Se disolvió 2-(trans-2-metilciclohexil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (4.1 g, 18.0 mmoles) en EtOH (25 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (10 M, 3.59 ml, 35.9 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante 10 minutos. Se añadió 1,1,3,3-tetrametoxipropano (2.96 ml, 18.0 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol (1.5 g, 9.13 mmoles, rendimiento de 50.9%).

20

Etapa C: Se disolvió 1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol (1.5 g, 9.1 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml), y se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2.0 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-bromo-1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol (2.0 g, 8.2 mmoles, rendimiento de 90%) como un aceite transparente incoloro.

25

30

Etapa D: Se disolvió 4-bromo-1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol (2.0 g, 8.23 mmoles) en dioxano (80 ml), y se trató con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.30 g, 9.05 mmoles) y acetato de potasio (2.42 g, 24.7 mmoles). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto. Se añadió PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.672 g, 0.823 mmoles), y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto. La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite®, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (5 a 10% de EtOAc en hex) para proporcionar 1-(trans-2-metilciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.35 g, 4.65 mmoles, rendimiento de 56.6%) como un sólido blanco.

35

40

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 37.

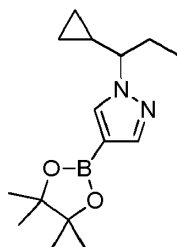
Preparación	Estructura	Nombre
38		1-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación	Estructura	Nombre
39		1-(cis-2-metilciclobutil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
40		1-(trans-2-metilciclobutil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
41		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol

Preparación 42

1-(1-ciclopropilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

5



- 10 Etapa A: Se añadió cloruro de etilmagnesio (8.20 ml, 16.4 mmoles) a 50 ml de THF, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Se añadió gota a gota ciclopropanocarbaldéido (1.00 g, 14.3 mmoles) en 10 ml de THF a la disolución de Grignard durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se inactivó con NH₄Cl. La mezcla de reacción se volvió a extraer con Et₂O, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío (temperatura del baño 19°C), proporcionando el aducto deseado 1-ciclopropilpropan-1-ol (0.998 g, 9.96 mmoles, rendimiento de 69.8%) como un aceite de color tostado claro.
- 15 Etapa B: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-yodo-1H-pirazol (0.50 g, 2.58 mmoles) y 25 ml de CH₂Cl₂ seco. A esto se añadió 1-ciclopropilpropan-1-ol (0.31 g, 3.09 mmoles) y trifenilfosfina unida a resina (1.36 g, 3.09 mmoles, 2.27 mmoles/g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.607 ml, 3.09 mmoles) con una jeringa, y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 10 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material resultante se hizo pasar a través de una columna Redi Sep de 40 g, eluyendo con 15% de acetato de etilo:hexano para proporcionar 1-(1-ciclopropilpropil)-4-yodo-1H-pirazol (0.140 g, 0.507 mmoles) como un aceite.
- 25 Etapa C: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con 1-(1-ciclopropilpropil)-4-yodo-1H-pirazol (0.140 g, 0.507 mmoles), THF seco (5 ml) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.283 g, 1.52 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de litio isopropilmagnesio (1.06 ml, 1.01 mmoles, 0.96 M) con una jeringa. La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio, y se dejó calentar hasta
- 30 temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se

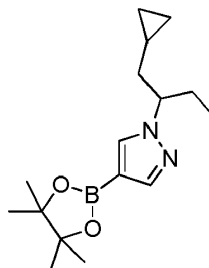
secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(1-ciclopropilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.120 mg, rendimiento de 85.7%) como un aceite.

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 42.

Preparación	Estructura	Nombre
43		1-(1-(3,3-difluorociclobutil)propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
44		1-(dicropropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación 45

10 1-(1-ciclopropilbutan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



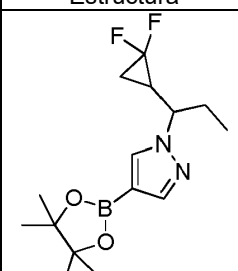
15 Etapa A: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con ácido 2-ciclopropilacético (3.00 g, 30.0 mmoles) y 120 ml de CH₂Cl₂ seco. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y a esto se le añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3.51 g, 36.0 mmoles), EDCI (6.89 g, 36.0 mmoles), HOBt (4.86 g, 36.0 mmoles) y diisopropiletilamina (3.87 g, 36.0 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para proporcionar 3.77 g de 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida como un aceite.

25 Etapa B: Un matraz de fondo redondo que contiene 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (3.7 g, 26 mmoles) y 130 ml de Et₂O se enfrió hasta -78°C. A esto se añadió bromuro de etilmagnesio (78 ml, 78 mmoles, 1M en THF), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se inactivó mediante la adición lenta de HCl 1M ac. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1 g de 1-ciclopropilbutan-2-ona como un aceite.

30 Etapa C: Un matraz de fondo redondo que contenía 1-ciclopropilbutan-2-ona (1.0 g, 8.92 mmoles) se cargó con 90 ml de metanol y se enfrió hasta 0°C. A esto se añadió borohidruro de sodio (0.675 g, 17.8 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para proporcionar 543 mg de -ciclopropilbutan-2-ol como un aceite.

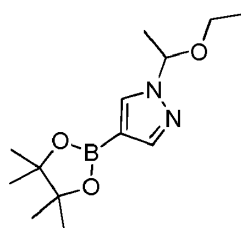
35 Etapas D y E: Siguiendo los procedimientos descritos en la preparación 42, etapas B y C, 1-ciclopropilbutan-2-ol se convirtió en 1-(1-ciclopropilbutan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 45.

Preparación	Estructura	Nombre
46		1-(1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Preparación 47

5 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

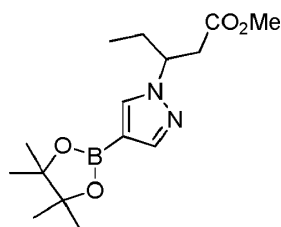


10 Etapa A: Se suspendió 4-yodo-1H-pirazol (5.0 g, 25.8 mmoles) en tolueno (50 ml), y se añadió etoxieteno (3.70 ml, 38.7 mmoles). A la suspensión se le añadió HCl [4M en dioxano] (0.161 ml, 0.644 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sólido, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante destilación Kugelrohr para proporcionar 1-(1-etoxietil)-4-yodo-1H-pirazol (7.1 g, 26.7 mmoles, rendimiento de 104%) en forma de un aceite amarillo pálido.

15 Etapa B: En 15 ml de DMSO se combinaron 1-(1-etoxietil)-4-yodo-1H-pirazol (4.0 g, 15 mmoles), bis(pinacolato)diboro (5.7 g, 23 mmoles), KOAc (4.4 g, 45 mmoles) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.61 g, 0.75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó y se roció con argón durante 10 minutos, y después el matraz se selló, y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 200 ml de bicarbonato de sodio saturado:agua 1:1, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 150 ml de salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.9 g, 11 mmoles, rendimiento de 72%).

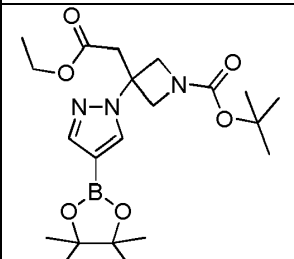
Preparación 48

3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pentanoato de metilo



30 A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4 g, 21 mmoles) en CH₃CN (30 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (0.31 g, 2.1 mmoles) y (E)-pent-2-enoato de metilo (3.3 g, 29 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pentanoato de metilo.

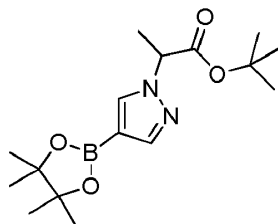
40 El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en la preparación 48.

Preparación	Estructura	Nombre
49		3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Preparación 50

2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de terc-butilo

5



A una disolución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.0 g, 5.2 mmoles) en DMF (25 ml) se le añadió hidruro de sodio (0.33 g, 8.2 mmoles) en pequeñas porciones bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió 2-bromopropanoato de terc-butilo (2.2 g, 10 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de terc-butilo (0.30 g, rendimiento de 17.6%).

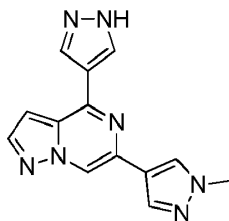
10

15

Preparación 51

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

20



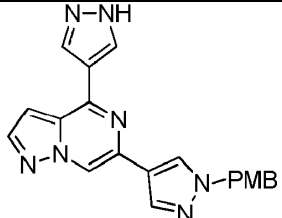
25

30

En 30 ml de THF se combinaron hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (2.10 g, 7.77 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.74 g, 9.33 mmoles), XPHOS (0.741 g, 1.55 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (0.356 g, 0.389 mmoles). La mezcla de reacción se roció con argón durante 1 minuto antes de que se añadiese K₂CO₃ acuoso 2M (15.5 ml, 31.1 mmoles) con una jeringa. El burbujeo continuó durante 5 minutos antes de que la mezcla de reacción se sellara y se calentara hasta 80°C durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de EtOAc y 20 ml de agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y se agitó durante 5 minutos, se filtró, y se secó hasta 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.37 g, 4.91 mmoles, rendimiento de 63.1%).

35

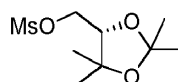
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 51

Preparación	Estructura	Nombre
52		6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Preparación 53

Metanosulfonato de (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

5



Etapa A: Se disolvió (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (4.6 ml, 32 mmoles) en THF (125 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (23 ml, 70 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió con cuidado NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propan-2-ol (4.2 g, 26 mmoles, rendimiento de 82%).

10

Etapa B: Se disolvió parcialmente ácido 4-metilbencenosulfónico anhidro (0.226 g, 1.31 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml), y se añadió (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propan-2-ol (4.2 g, 26.2 mmoles). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetato de prop-1-en-2-ilo (3.32 ml, 30.1 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar acetato de (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (4.0 g, 19.8 mmoles, rendimiento de 75.4%) como un aceite transparente e incoloro.

15

20

Etapa C: Se disolvió acetato de (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (4.0 g, 20 mmoles) en THF (60 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente LiAlH₄ (9.9 ml, 9.9 mmoles) [1M en THF], y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió sulfato de sodio decahidratado, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite®, y se concentró para proporcionar (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metanol bruto (3.3 g, 21 mmoles, rendimiento de 104%) como un aceite transparente e incoloro.

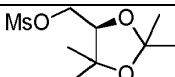
25

Etapa D: Se disolvió (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3.3 g, 20.6 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (4.31 ml, 30.9 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (1.75 ml, 22.7 mmoles). Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar metanosulfonato de (S)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (3.6 g, 15.1 mmoles, rendimiento de 73.3%) como un aceite transparente e incoloro.

30

35

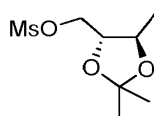
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 53.

Preparación	Estructura	Nombre
54		metanosulfonato de (R)-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

40

Preparación 55

Metanosulfonato de ((4R,5R)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



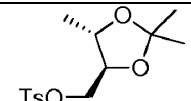
45

Etapa A: Se disolvió (4S,5R)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (5.0 g, 29 mmoles) en THF (100 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente LiAlH₄ (14 ml, 14 mmoles), y se agitó durante 30 min en un

baño de hielo. Se añadió cuidadosamente sulfato de sodio decahidratado, y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite®, y se concentró para proporcionar ((4R,5R)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4.2 g, 29 mmoles, rendimiento de 100%) como aceite transparente e incoloro.

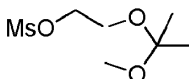
5 Etapa B: Se disolvió ((4R,5R)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4.2 g, 28.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (6.01 ml, 43.1 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (2.45 ml, 31.6 mmoles). El baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 45 min, la mezcla de reacción se repartió entre agua y CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar metanosulfonato de ((4R,5R)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (4.8 g, 21.4 mmoles, rendimiento de 74.5%) como un aceite transparente e incoloro.

15 El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 55.

Preparación	Estructura	Nombre
56		4-metilbencenosulfonato de ((4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Preparación 57

20 Metanosulfonato de (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



25 Etapa A: Se añadió óxido de osmio (VIII) (2.0 ml, 0.327 mmoles) a una disolución de 4-óxido de 4-metilmorfolina (8.44 g, 72.1 mmoles), agua (10 ml), acetona (7.5 ml) y tBuOH (6.7 ml). Se añadió gota a gota metacrilato de terc-butilo (5.71 ml, 35.2 mmoles) en acetona (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con NaHSO₃ acuoso diluido. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,3-dihidroxi-2-metilpropanoato de terc-butilo bruto (6.2 g, 35.2 mmoles, rendimiento de 100%), que se llevó adelante sin purificación adicional.

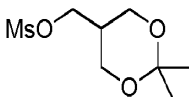
30 Etapa B: Se disolvió 2,3-dihidroxi-2-metilpropanoato de terc-butilo bruto (6.2 g, 35.2 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (43.2 ml, 352 mmoles), y se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (0.909 g, 5.28 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de terc-butilo (5.3 g, 24.5 mmoles, rendimiento de 69.6%) como un aceite incoloro transparente.

40 Etapa C: Se disolvió 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de terc-butilo (5.3 g, 25 mmoles) en THF (100 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente LiAlH₄ (15 ml, 15 mmoles), y se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Se añadió cuidadosamente sulfato de sodio decahidratado, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 min, se filtró a través de Celite®, y se concentró para proporcionar (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol. (3.1 g, 21 mmoles, rendimiento de 87%) como un aceite transparente e incoloro.

45 Etapa D: Se disolvió (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3.11 g, 21.3 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (3.85 ml, 27.7 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (1.81 ml, 23.4 mmoles). Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar metanosulfonato de (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (4.0 g, 17.8 mmoles, rendimiento de 83.8%) como aceite transparente e incoloro.

Preparación 58

55 Metanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo



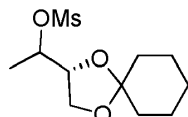
5 Se disolvió (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (1.0 g, 6.84 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (1.14 ml, 8.21 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.586 ml, 7.52 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1 N, con NaHCO_3 acuoso saturado, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo (1.5 g, 6.69 mmoles, rendimiento de 97.8%) como un aceite incoloro.

10 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento descrito en la preparación 58.

Preparación	Estructura	Nombre
59		metanosulfonato de cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo
60		metanosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo
61		metanosulfonato de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo
62		metanosulfonato de (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo
63		2,2-dimetil-3-((metilsulfonil)oxi)propanoato de metilo
64		1-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo
65		(R)-3-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo
66		(S)-3-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo
67		3-((tosiloxi)metil)ciclobutanocarboxilato de bencilo
68		metanosulfonato de 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo

Preparación 69

Metanosulfonato de 1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo



Etapa A: Una disolución de (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (1.0 g, 5.9 mmoles) en THF (30 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4.2 ml, 5.9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de 1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

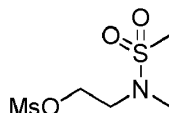
Etapa B: Una disolución de 1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etanol (0.90 g, 4.83 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.30 ml, 7.25 mmoles). Se añadió DMAP (1 pastilla), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0.420 ml, 5.32 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y las capas se separaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de 1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)etilo.

El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en la preparación 69.

Preparación	Estructura	Nombre
70		metanosulfonato de 1-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilo

Preparación 71

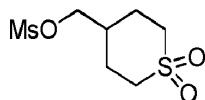
Metanosulfonato de 2-(N-metilmetilsulfonamido)etilo



Se disolvió 2-(metilamino)etanol (2.1 ml, 26.6 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml), y el matraz se colocó en un baño de agua. Se añadió trietilamina (9.3 ml, 66.6 mmoles), seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (4.6 ml, 58.6 mmoles). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1 M y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 2-(N-metilmetilsulfonamido)etilo (5.2 g, 22.48 mmoles, rendimiento de 84.43%) como un aceite.

Preparación 72

Metanosulfonato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilo



Etapa A: Se disolvió tetrahidrotiopiran-4-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.2 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (3.4 g, 14 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de metilo (1.1 g, 5.7 mmoles, rendimiento de 92%) como un sólido blanco.

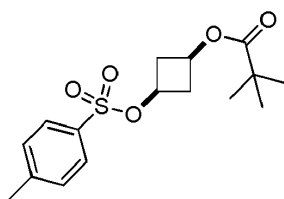
Etapa B: Se disolvió 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de metilo (1.1 g, 5.7 mmoles) en THF (50 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente LiAlH₄ (3.4 ml, 3.4 mmoles), y la mezcla de reacción

se dejó agitar en un baño de hielo durante 30 minutos. Se añadió en porciones sulfato de sodio decahidratado. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y después se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-tiopirano (0.96 g, 5.8 mmoles, rendimiento de 102%) como un sólido blanco.

5 Etapa C: Se disolvió 1,1-dióxido de 4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-tiopirano (0.90 g, 5.480 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (1.146 ml, 8.221 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.5111 ml, 6.576 mmoles), y el baño de hielo se retiró. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 0,1 M, con NaHCO₃ acuoso saturado y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilo (1.04 g, 4.292 mmoles, rendimiento de 78,32%) como un sólido blanco.

Preparación 73

15 pivalato de cis-3-(tosiloxi)ciclobutilo

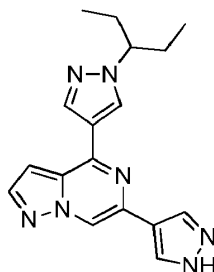


20 Etapa A: A una disolución de pivalato de 3-oxociclobutilo (1.0 g, 5.88 mmoles) en EtOH (7.34 ml, 5.88 mmoles) a 0°C se le añadió cuidadosamente NaBH₄ (0.333 g, 8.81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, y después se inactivó lentamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar pivalato de cis-3-hidroxiciclobutilo como un aceite amarillo claro.

25 Etapa B: A una disolución de pivalato de cis-3-hidroxiciclobutilo (0.830 g, 4.82 mmoles) en piridina (12.0 ml, 4.82 mmoles) a 0°C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1.84 g, 9.64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas mientras el baño de hielo se calentaba hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo residual se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc (5 ml), y la mezcla se diluyó con hexanos (90 ml) y se enfrió hasta -2°C en un congelador durante 3 horas. El sólido resultante se aisló mediante filtración a vacío, y el sólido se lavó con hexanos y se secó a vacío proporcionando pivalato de cis-3-(tosiloxi)ciclobutilo (600 mg, rendimiento de 38%) como un sólido blanquecino.

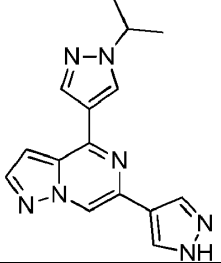
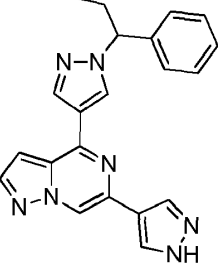
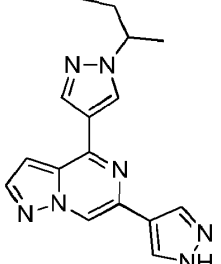
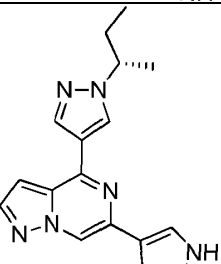
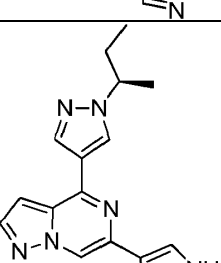
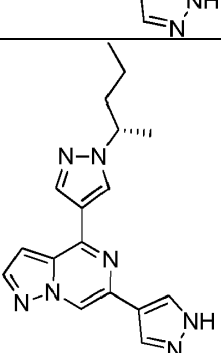
Preparación 74

40 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



45 A 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.80 g, 1.8 mmoles) se le añadió TFA (4.1 g, 36 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 70°C. El TFA se eliminó por concentración a vacío. El residuo se suspendió en agua, y la capa acuosa se basificó mediante adición de NaOH 1M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 1.2 mmoles, rendimiento de 69%) como un sólido. Espectro de masas (apci) m/z = 322.1 (M+H).
50 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 74.

Preparación	Estructura	Nombre	Datos
75		4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 294.1 (M+H)
76		4-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 370.2 (M+H)
77		4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 308.1 (M+H)
78		(S)-4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 308.1 (M+H)
79		(R)-4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 308.1 (M+H)
80		(S)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 322.1 (M+H)

Preparación	Estructura	Nombre	Datos
81		(R)-4-(1-(pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 322.1 (M+H)
82		4-(1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 334.1 (M+H)
83		4-(1-(2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 348.2 (M+H)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a continuación.

Preparación	Estructura	Nombre	Datos
84		2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-yl)-1H-pirazol-1-yl)propanoato de terc-butilo	Espectro de masas (apci) m/z = 394.1 (M+H)
85		6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-yl)-4-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 490.2 (M+H)

Preparación	Estructura	Nombre	Datos
86		4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 428.2 (M+H)
87		(S)-4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 428.2 (M+H)
88		(R)-4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 428.2 (M+H)
89		(S)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 442.2 (M+H)
90		(R)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 442.2 (M+H)

Preparación	Estructura	Nombre	Datos
91		6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 454.2 (M+H)
92		4-(1-(2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 468.2 (M+H)
93		6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 442.2 (M+H)
94		4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 414.2 (M+H)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 31 a continuación.

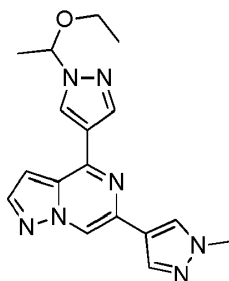
Preparación	Estructura	Nombre	Datos
95		4-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	Espectro de masas (apci) m/z = 534.3 (M+H)
96		4-(2-(4-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	Espectro de masas (apci) m/z = 506.3 (M+H)

Ejemplos sintéticos

5

Ejemplo 1

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



10

Hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.750 g, 2.78 mmoles), 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.887 g, 3.33 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.397 g, 0.833 mmoles) y Pd₂dba₃ (0.127 g, 0.139 mmoles) se combinaron en 30 ml de dioxano. La mezcla de reacción se roció con argón durante 5 minutos antes de que se añadiese carbonato de potasio (4.16 ml, 8.33 mmoles) con agitación. El burbujeo continuó durante otros 2 minutos antes de sellar el recipiente de reacción, y después se calentó hasta 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.340 g, 0.957 mmoles,

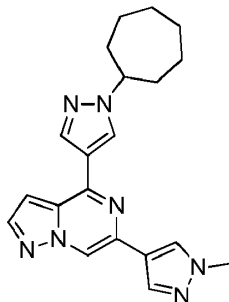
20

rendimiento de 34.5%). Espectro de masas (apci) $m/z = 338.1$ (M+H). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 9.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.69 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 2

4-(1-cicloheptil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazo1-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



10

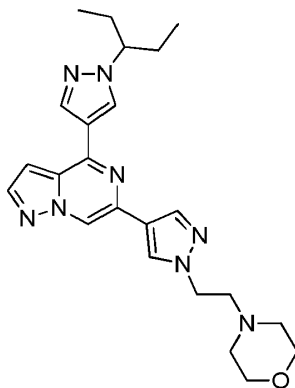
Hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (30 mg, 0.11 mmoles) y 1-cicloheptil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (64 mg, 0.22 mmoles) se disolvieron en K_2CO_3 (167 μl , 0.33 mmoles) y THF (1 ml). Se añadieron Pd_2dba_3 (2.5 mg, 0.0028 mmoles) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (5.3 mg, 0.011 mmoles). El vial se selló y se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se decantó, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-cicloheptil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazo1-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (33 mg, 0.091 mmoles, rendimiento de 82%) como un sólido ceroso de color tostado. Espectro de masas (apci) $m/z = 362.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 6H).

15

20

Ejemplo 3

4-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina



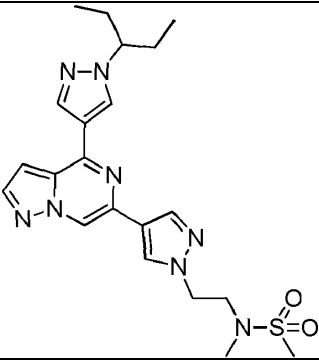
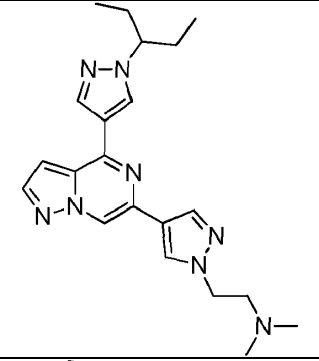
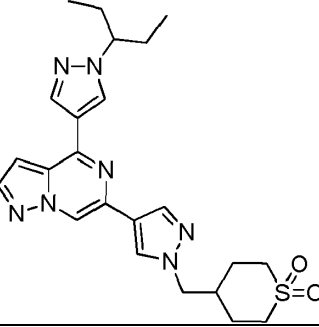
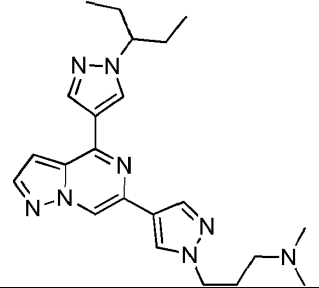
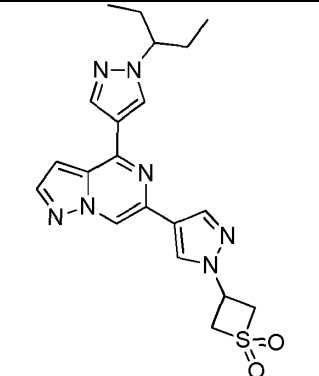
30

35

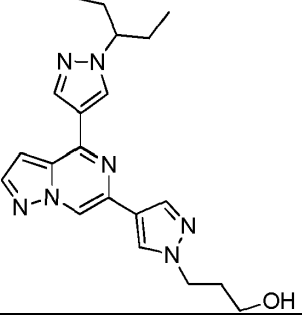
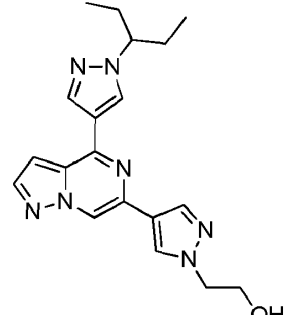
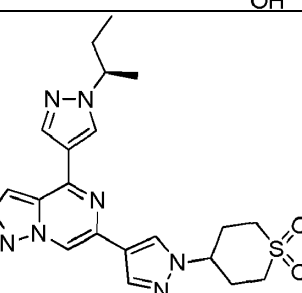
A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.042 g, 0.131 mmoles) en 1 ml de DMA se le añadió hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (0.0486 g, 0.261 mmoles) y carbonato de cesio (0.170 g, 0.523 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 0-50% de CH_3CN /agua) para proporcionar 4-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (0.0222 g, 0.0511 mmoles, rendimiento de 39.1%). Espectro de masas (apci) $m/z = 435.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 3.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
4		4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H)
5		N,N-dimetil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida	Espectro de masas (apci) m/z = 407.2 (M+H)
6		1-morfolino-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanona	Espectro de masas (apci) m/z = 449.2 (M+H)
7		6-(1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 442.2 (M+H)
8		5-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxazolidin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 421.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
9		N-metil-N-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)metanosulfonamida	Espectro de masas (apci) m/z = 457.2 (M+H)
10		N,N-dimetil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina	Espectro de masas (apci) m/z = 393.2 (M+H)
11		1,1-dióxido de 4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)tetrahydro-2H-tiopirano	Espectro de masas (apci) m/z = 468.2 (M+H)
12		N,N-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina	Espectro de masas (apci) m/z = 407.3 (M+H)
13		1,1-dióxido de 3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)tietano	Espectro de masas (apci) m/z = 426.2 (M+H)

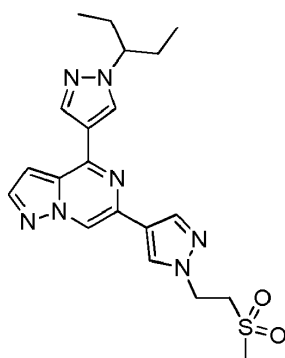
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
14		(R)-2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 394.9 (M+H)
15		(S)-2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H)
16		(3-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxetan-3-il)metanol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)
17		(S)-5-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)pirrolidin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 419.2 (M+H)
18		(R)-5-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)pirrolidin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 419.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
19		3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 380.2 (M+H)
20		2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)etanol	Espectro de masas (apci) m/z = 366.1 (M+H)
21		1,1-dióxido de (R)-4-(4-(4-(1-(sec-butil)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)tetrahidro-2H-tiopirano	Espectro de masas (apci) m/z = 440.2 (M+H)

Ejemplo 22

6-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-1H-pirazol-4-yl)-4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina

5



A una disolución de 4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.042 g, 0.131 mmoles) en 1 ml de CH₃CN se le añadió (metilsulfonyl)etano (0.00139 g, 0.0131 mmoles) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (0.00 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 0-50% de CH₃CN/agua) para proporcionar 6-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-1H-pirazol-4-yl)-4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.0397 g, 0.0929 mmoles, rendimiento de 71.1%). Espectro de masas (apci) m/z = 428.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

15

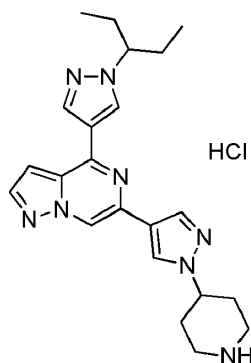
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 57.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
23		N,N-dimetil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanosulfonamida	Espectro de masas (apci) m/z = 457.2 (M+H)
24 (no según la invención)		2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanosulfonamida	Espectro de masas (apci) m/z = 429.1 (M+H)

Ejemplo 25

Hidrocloreto de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

5



Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.080 g, 0.25 mmoles) en 1 ml de DMA se le añadió 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.21 g, 0.75 mmoles) y carbonato de cesio (0.32 g, 1.00 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se purificó sobre gel de sílice (20 a 100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.065 g, 0.13 mmoles, rendimiento de 52%).

10

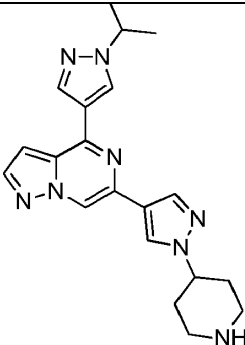
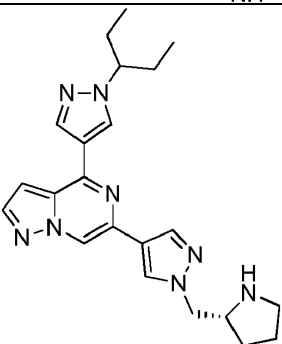
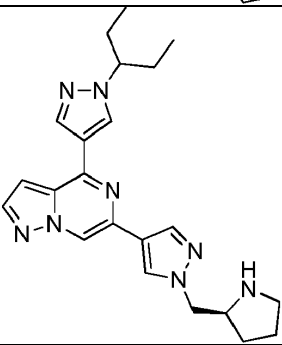
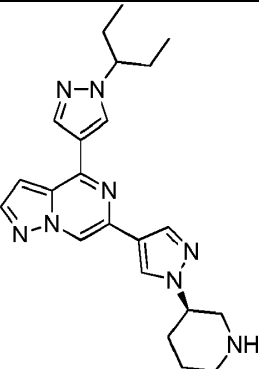
Etapa B: A una disolución de 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.060 g, 0.119 mmoles) en alcohol isopropílico (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0.00434 g, 0.119 mmoles) (1 ml de una disolución 5 M en alcohol isopropílico), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar hidrocloreto de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (39.8 mg, rendimiento de 83%). Espectro de masas (apci) m/z = 405.2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

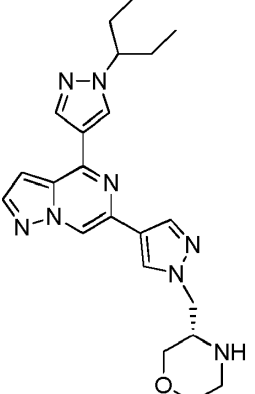
15

20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 61.

25

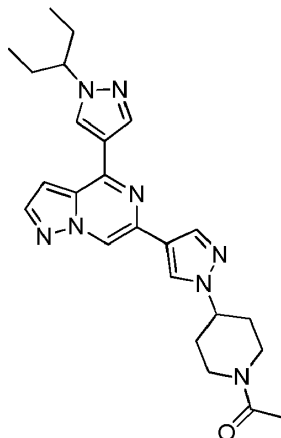
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
26		4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 377.2 (M+H)
27		(R)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 405.2 (M+H)
28		(S)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 405.2 (M+H)
29		(R)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 405.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
30		(S)-3-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)morfolina	Espectro de masas (apci) m/z = 421.2 (M+H)

Ejemplo 31

1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)piperidin-1-yl)etanona

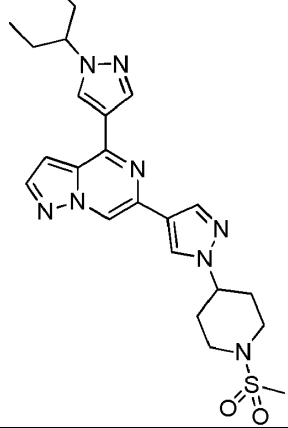
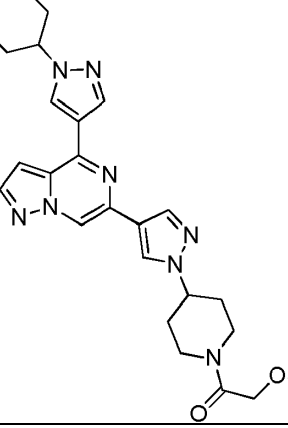
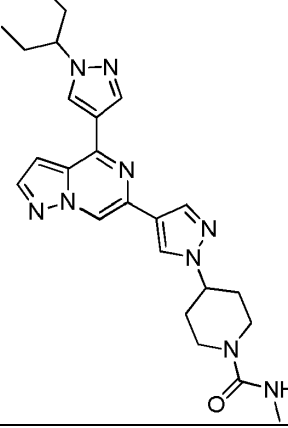
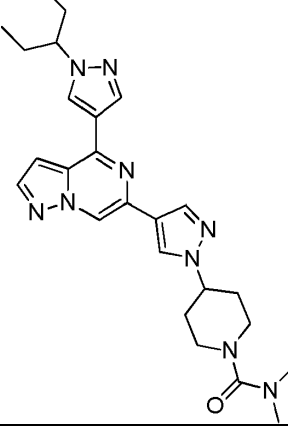
5



Se agitó sal de hidrocloreto de 4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (20 mg, 0.04 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml), y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (23 µl, 0.16 mmoles), seguido de anhídrido acético (5.9 µl, 0.06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos, y después se inactivó con agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)piperidin-1-yl)etanona (9 mg, rendimiento de 48%). Espectro de masas (apci) m/z = 447.3 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.75 (td, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

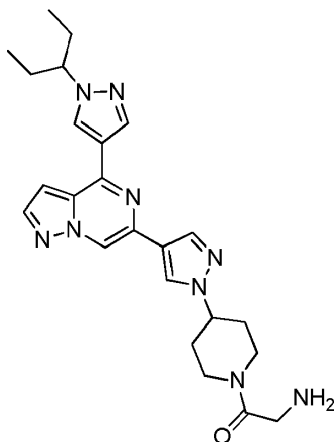
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 31, usando el anhídrido, alquilsulfonato o arilsulfonato apropiado.

20

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
32		6-(1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 483.2 (M+H)
33 (no según la invención)		2-metoxi-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	Espectro de masas (apci) m/z = 477.2 (M+H)
34		N-metil-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 462.3 (M+H)
35 (no según la invención)		N,N-dimetil-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 476.3 (M+H)

Ejemplo 36

2-amino-1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona



5

Etapa A: Se agitó sal de dihidrocloruro de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazina (30 mg, 0.063 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml), y se añadió Et₃N (52 µl, 0.38 mmoles), seguido de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (34 mg, 0.13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (0.1 ml), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5-95% de CH₃CN en agua) para proporcionar (2-oxo-2-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (25 mg, rendimiento de 71%).

10

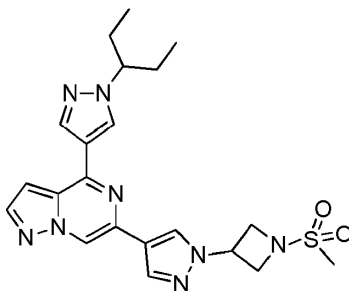
Etapa B: Se disolvió (2-oxo-2-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin -1-il)etil)carbamato de terc-butilo (24 mg, 0.042 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), y se añadió HCl 5,5 M en alcohol isopropílico (155 µl, 0.85 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar 2-amino-1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H -pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (21.5 mg, rendimiento de 94%). Espectro de masas (apci) m/z = 462.2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (tt, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

20

Ejemplo 37

25

6-(1-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



Etapa A: Se disolvió 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.50 g, 1.6 mmoles) en DMF (8 ml). Se añadieron 3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.39 g, 1.6 mmoles) y Cs₂CO₃ (1.01 g, 3.1 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.55 g, rendimiento de 74%).

35

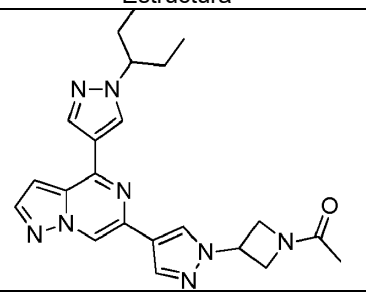
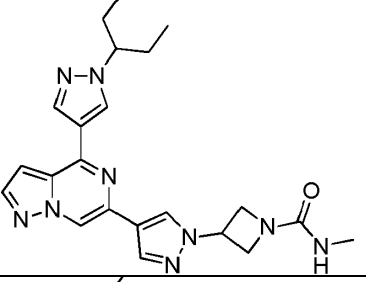
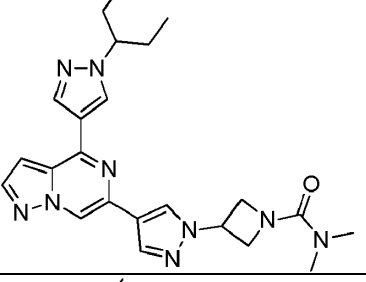
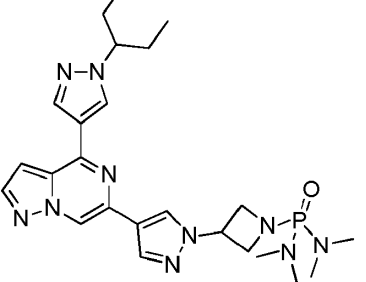
Etapa B: Se disolvió 3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín -1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.1 mmoles) en CH₂Cl₂. Se añadió TFA (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y alcohol isopropílico al 5% en CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 6-(1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4

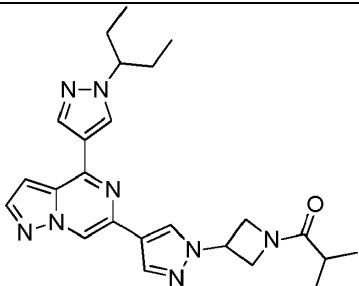
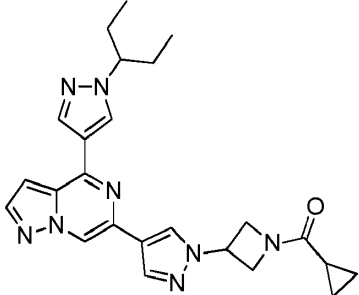
40

-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (380 mg, rendimiento de 96%) como un sólido de color tostado. Espectro de masas (apci) $m/z = 377.2$ (M+H).

5 Etapa C: Se disolvió 6-(1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (30 mg, 0.0797 mmoles) en THF (0.5 ml), y se añadió trietilamina (13.3 μ l, 0.0956 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (6.83 μ l, 0.0877 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con DCM, y después con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (90% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-(1-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (25 mg, 0.0550 mmoles, rendimiento de 69.0%) como un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (apci) $m/z = 455.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 80.

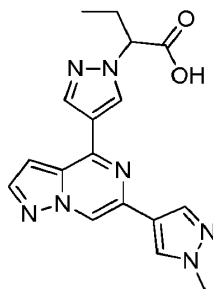
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
38		1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona	Espectro de masas (apci) $m/z = 419.2$ (M+H)
39		N-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxamida	Espectro de masas (apci) $m/z = 434.2$ (M+H)
40		N,N-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxamida	Espectro de masas (apci) $m/z = 448.2$ (M+H)
41		amida bis-N,N-dimetil-P-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)fosfónica	Espectro de masas (apci) $m/z = 511.2$ (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
42		2-metil-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 447.3 (M+H)
43		ciclopropil(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metanona	Espectro de masas (apci) m/z = 445.2 (M+H)

Ejemplo 44

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

5



A una disolución de 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanoato de terc-butilo (0.20 g, 0.49 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (2.5 ml, 4.9 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF, y la capa acuosa se acidificó con HCl (1M). La capa acuosa se extrajo en EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanoico (0.140 g, rendimiento de 82%). Espectro de masas (apci) m/z = 350.1 (M-H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

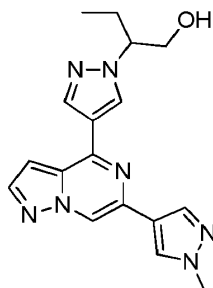
10

15

Ejemplo 45

2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-1-ol

20

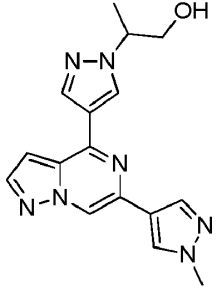
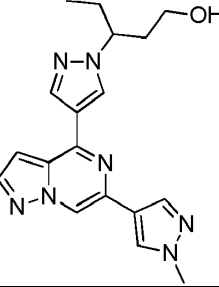


A una disolución de 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanoato de

terc-butilo (0.05 g, 0.12 mmoles) en alcohol isopropílico (1 ml) se le añadió NaBH₄ (0.014 g, 0.37 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar

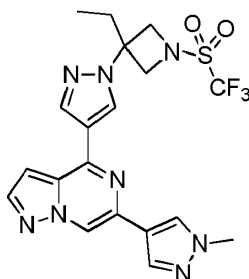
5 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-1-ol (0.013 g, 0.039 mmoles, rendimiento de 31%). Espectro de masas (apci) m/z = 338.1 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 45.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
46		2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 324.1 (M+H)
47		3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pentan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 352.1 (M+H)

Ejemplo 48

15 4-(1-(3-etil-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



Etapa A: Hidrocloruro de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.0 g, 3.7 mmoles), 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de

20 terc-butilo (2.01 g, 4.6 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPHOS) (353 mg, 0.74 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (170 mg, 0.19 mmoles) se combinaron en THF (15 ml) y se trataron con K₂CO₃ (7.4 ml, 2.0 M, 14.8 mmoles). La vasija de reacción se selló, se colocó en un baño de aceite a 80°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F con EtOAc, y se lavó con agua. Las capas del filtrado se

25 separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20%-acetona-/CH₂Cl₂)-para-proporcionar-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.47 g, rendimiento de 78.3%) como un sólido beige.

Etapa B: Una disolución de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.47 g, 2.9 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con HCl 5-6 N/alcohol isopropílico (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío para proporcionar dihidrocloruro de

30 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetato de etilo (1.56 g, rendimiento de 112%) como un sólido amarillo.

35

Etapa C: A una suspensión de dihidrocloruro de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetato de etilo (1.39 g, 2.9 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió trietilamina (2.02 ml, 14.5 mmoles), y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con cloruro de trifluorometanosulfonilo (340 µl, 3.19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con cloruro de trifluorometanosulfonilo (200 µl), y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)acetato de etilo (1.54 g, rendimiento de 98.6%) como una espuma beige.

Etapa D: A una disolución de 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)acetato de etilo (1.0 g, 1.86 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (1.11 ml, 1.0 M, 1.11 mmoles) gota a gota durante 3 minutos. Después de 1 hora, se añadieron 0.5 ml de LiAlH₄, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con sulfato de sodio decahidratado, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se filtró a través de papel GF/F y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (2.5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)etanol (394 mg, rendimiento de 42.7%) como un sólido blanco.

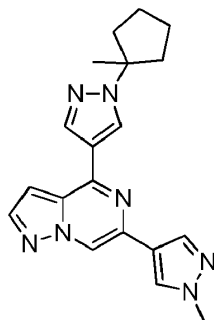
Etapa E: Se disolvieron 2-(3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)etanol (50 mg, 0.10 mmoles) y perbromometano (67 mg, 0.20 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió trifenilfosfina (53 mg, 0.20 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice (70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-(3-(2-bromoetil)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina bruta (81 mg, 0.14 mmoles, rendimiento de 144%) con algo de P(O)Ph₃.

Etapa F: Se disolvió 4-(1-(3-(2-bromoetil)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (56 mg, 0.10 mmoles) en THF (1 ml), y se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (200 µl, 0.20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄OAc acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexanos), seguido de cromatografía de fase inversa (C18, 10-95% de CH₃CN en agua) para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1-((trifluorometil)sulfonil)-3-vinilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (18 mg, 0.038 mmoles, rendimiento de 38%) como una espuma blanca.

Etapa G: Se disolvió 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1-((trifluorometil)sulfonil)-3-vinilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (18 mg, 0.0376 mmoles) en MeOH/EtOAc (2:1), y se añadió Pd al 10%/C, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se concentró para proporcionar 4-(1-(3-etil-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (14.8 mg, 0.0308 mmoles, rendimiento de 81.9%) como un sólido de color tostado. Espectro de masas (apci) m/z = 481.1 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.36 (q, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 49

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



Se combinaron 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0.377 mmoles) y metilenciclopentano (0.992 ml, 9.42 mmoles) en 3 ml de TFA. La mezcla de reacción comenzó a refluir tras la adición. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaOH 1 M (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó

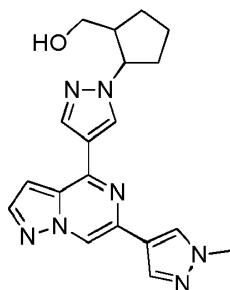
sobre gel de sílice (10% de acetona en CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1-metilcicloheptil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.068 g, 0.194 mmoles, rendimiento de 51.4%). Espectro de masas (apci) m/z = 348.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.68 (s, 3H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 49.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
50		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(3-metilpentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 350.2 (M+H).

10 Ejemplo 51

(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)metanol

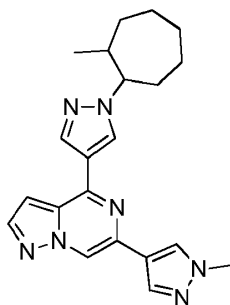


15 Etapa A: Una disolución de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.565 g, 2.09 mmoles), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanocarboxilato de metilo (0.670 g, 2.09 mmoles) y K₂CO₃ (4.18 ml, 8.37 mmoles) en 50 ml de dioxano se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0.192 g, 0.209 mmoles) y dicitohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.200 g, 0.418 mmoles), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, y después se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 95% de CH₃CN en agua) para proporcionar 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanocarboxilato de metilo (0.40 g, rendimiento de 48.8%).

30 Etapa B: Se combinaron 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanocarboxilato de metilo (0.150 g, 0.38 mmoles) y 4 ml de THF, y se enfriaron hasta -40°C. Se añadió lentamente LiAlH₄ (0.38 ml, 0.38 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción fría se le añadió un exceso de sulfato de sodio decahidratado, y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de una membrana de nailon, y se concentró para proporcionar (2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)metanol (0.118 g, 0.299 mmoles, rendimiento de 78%). Espectro de masas (apci) m/z = 364.1 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ (1:1 mezcla de diastereómeros) 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 8.2 Hz, 0.5H), 4.10 (m, 0.5H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.14-1.45 (m, 5H).

Ejemplo 52

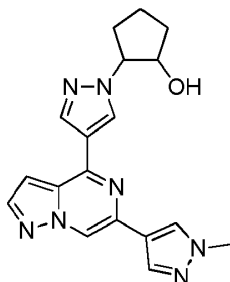
40 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(2-metilcicloheptil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



5 Una disolución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0.19 mmoles) y metanosulfonato de 2-metilcicloheptilo (58 mg, 0.28 mmoles) en DMA (2 ml) se trató con carbonato de cesio (123 mg, 0.38 mmoles), y después se agitó durante 24 horas a 80°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetona al 10% / CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(2-metilcicloheptil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.035 g, rendimiento de 49%). Espectro de masas (apci) m/z = 376.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ (1:1 mezcla de diastereómeros) 8.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.55 (dt, J = 10.2, 5.3 Hz, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (td, J = 10.0, 3.7 Hz, 0.5H), 2.45-2.20 (m, 3H), 1.95-1.40 (m, 9H), 1.25 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 1.5 H), 0.74 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H).

15 Ejemplo 53

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

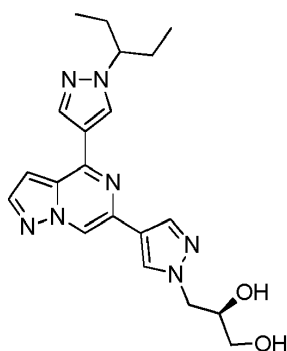


20 Etapa A: En 1 ml de acetonitrilo, se combinaron 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.025 g, 0.0942 mmoles), 2-clorociclopentanona (0.0168 g, 0.141 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.0281 ml, 0.188 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló bajo nitrógeno, y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (20% de acetona en CH₂Cl₂) hasta 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (14 mg, rendimiento de 38%).

30 Etapa B: En 1 ml de MeOH, se combinaron 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (0.012 g, 0.035 mmoles) y NaBH₄ (0.0039 g, 0.10 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 3 gotas de NaOH al 50% en agua. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 3 gotas de TFA, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 95% de CH₃CN en agua con 0.1% de TFA) para proporcionar 2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (20 mg, rendimiento de 166%) como una mezcla de diastereómeros. Espectro de masas (apci) m/z = 350.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.49 (m, 0.5 H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 3.99 (m, 4H), 2.83 (m, 0.5 H), 2.51-1.85 (m, 4.5 H), 1.40-1.20 (m, 2H).

Ejemplo 54

40 (R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol

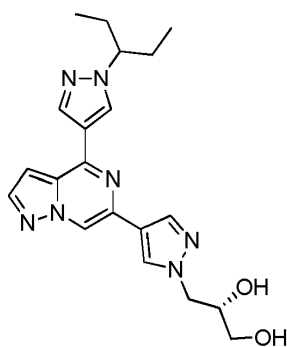


Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.56 g, 1.7 mmoles) en DMF (3 ml) bajo nitrógeno se le añadió Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.5 mmoles), seguido de (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.52 g, 3.5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material resultante se purificó sobre gel de sílice (0-70% de EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina.

Etapa B: A (R)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 0.92 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se añadieron 4 gotas de HCl 12 M, y la mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se recogió en agua. El agua se basificó usando NaOH 1 N, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% MeOH / CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (0.25 g, 0.63 mmoles, rendimiento de 69%). Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Ejemplo 55

(S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.5 g, 2 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.5 g, 3 mmoles) y Cs₂CO₃ (1 g, 3 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (S)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 0.9 mmoles, rendimiento de 59%).

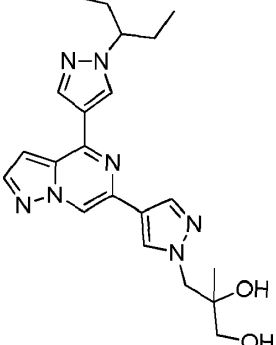
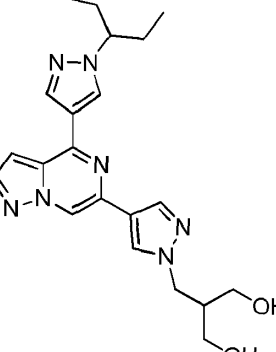
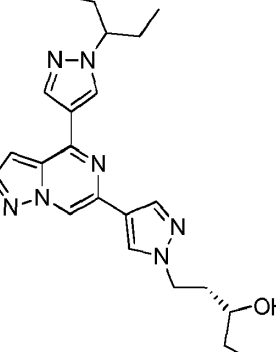
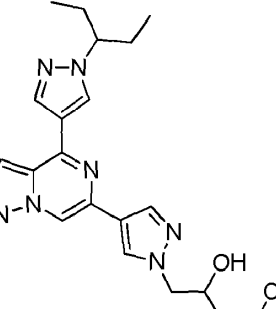
Etapa B: A una disolución de (S)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 0.918 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadieron 4 gotas de HCl, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 1N. Las fases orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (1-10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar un sólido, que se trituró con metil terc-butil éter para proporcionar (S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (0.118 g,

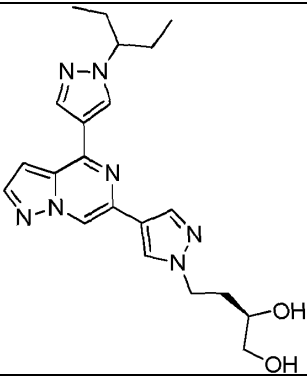
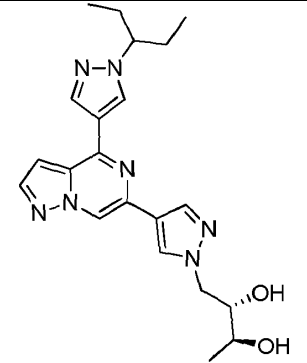
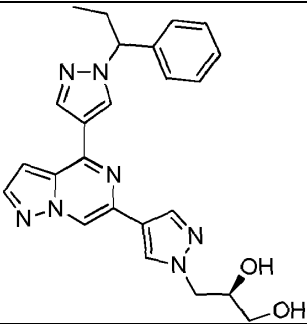
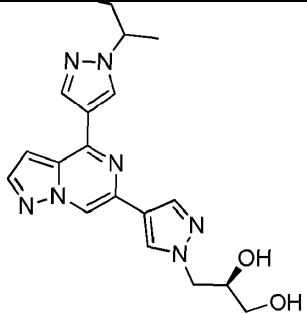
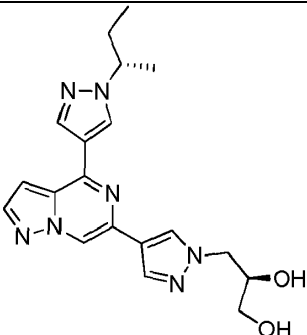
0.298 mmoles, rendimiento de 32.5%). Espectro de masas (apci) $m/z = 396.2$ (M+H). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 9.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

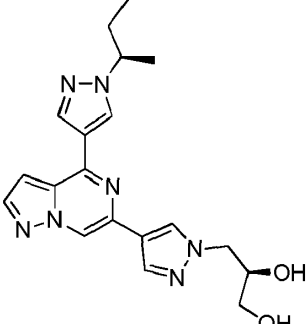
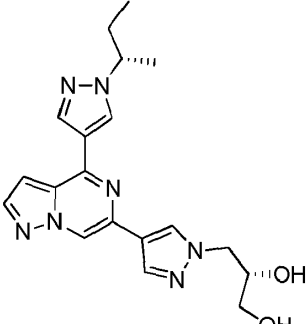
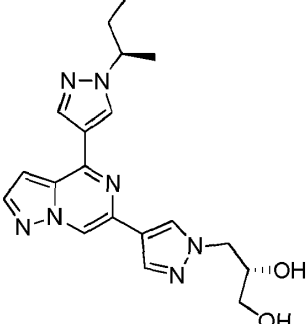
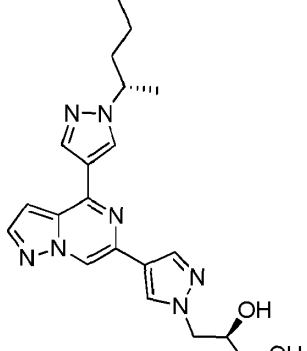
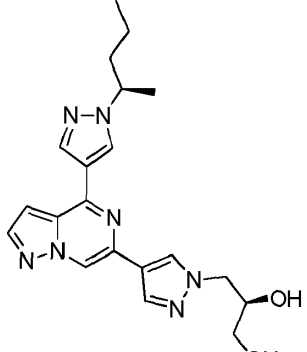
5

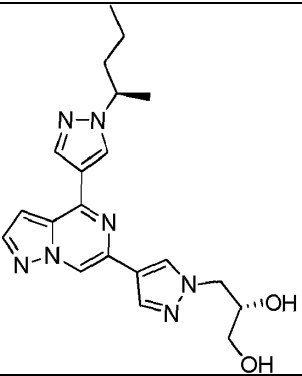
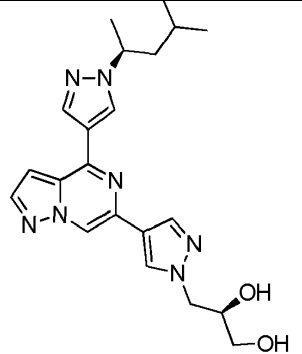
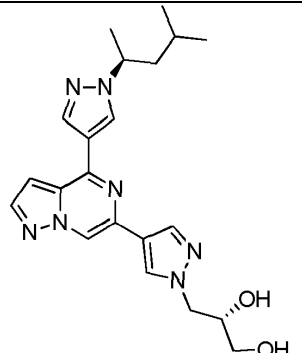
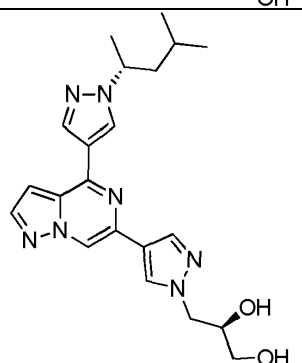
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 55.

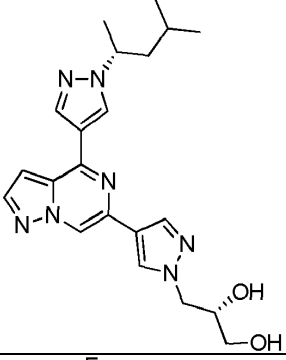
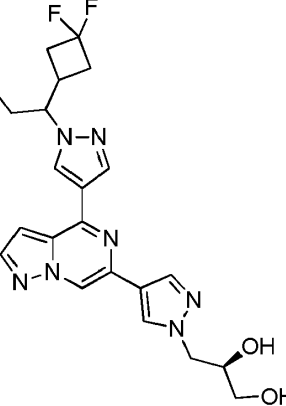
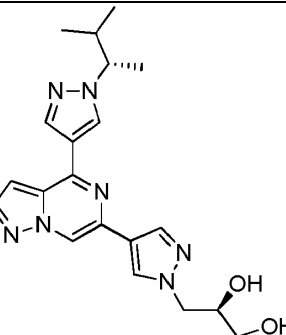
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
56		(S)-3-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-2,3-diol	Espectro de masas (apci) $m/z = 424.2$ (M+H)
57		(R)-3-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-2,3-diol	Espectro de masas (apci) $m/z = 424.2$ (M+H)
58		3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) $m/z = 396.2$ (M+H)
59		(2R,3R)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-2,3-diol	Espectro de masas (apci) $m/z = 410.2$ (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
60		2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
61		2-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
62		(S)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
63		4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
64		(R)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
65		(2S,3S)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butano-2,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
66		(2R)-3-(4-(4-(1-(1-phenylpropyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 444.2 (M+H)
67		(2R)-3-(4-(4-(1-(sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
68		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
69		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
70		hidrocloruro de (S)-3-(4-(4-(1-((S)-sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
71		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
72		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)
73		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)

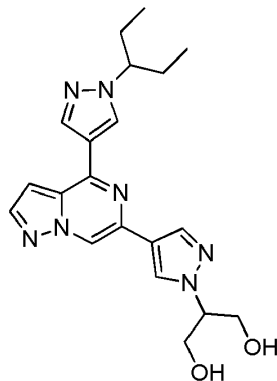
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
74		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)
75		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4-metilpentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
76		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-4-metilpentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
77		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4-metilpentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
78		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-4-metilpentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
79		(2R)-3-(4-(4-(1-(1-(3,3-difluorociclobutil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 458.2 (M+H)
80		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)

Ejemplo 81

2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano -1,3-diol

5



10

A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0.62 mmoles) en DMF (2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.0 g, 3.1 mmoles) y metanosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo (262 mg, 1.2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para

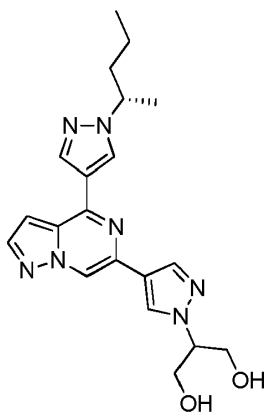
proporcionar

6-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.2 g, 0.46 mmoles, rendimiento de 74%).

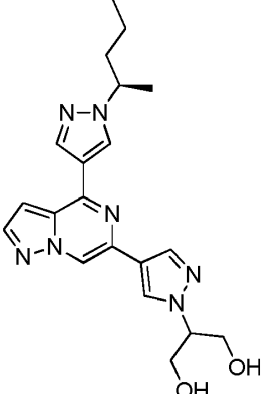
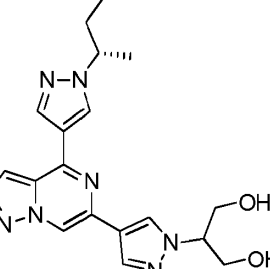
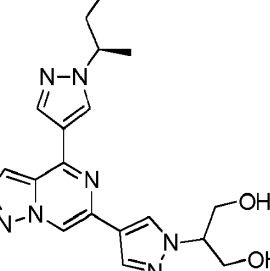
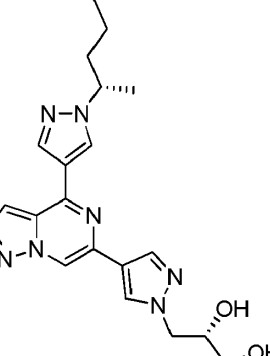
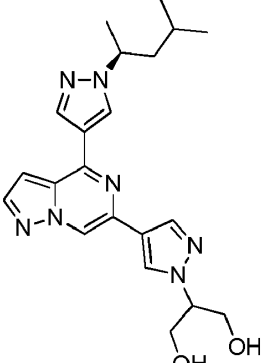
- 5 A una disolución de 6-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.18 g, 0.41 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadieron 2 gotas de HCl 12 M, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío, y el material se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar
- 10 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol (0.13 g, 0.33 mmoles, rendimiento de 80%). Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.30 (pentete, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 1.99-1.79 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

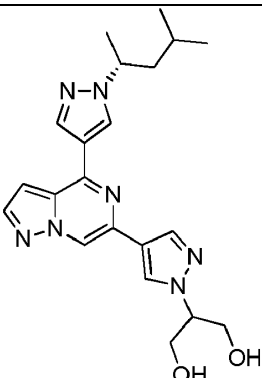
15 Ejemplo 82

(S)-2-(4-(4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol



- 20 Etapa A: A una suspensión de (S)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.31 mmoles) en DMF (0.5 ml) se le añadió metanosulfonato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (0.16 g, 0.62 mmoles) y Cs₂CO₃ (0.20 g, 0.62 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se separaron y lavaron
- 25 con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (0-100% EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar (S)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.21 mmoles, rendimiento de 66%).
- 30 Etapa B: A una disolución de (S)-4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.21 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadieron 2 gotas de HCl, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 0,1N. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se
- 35 concentraron a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar (S)-2-(4-(4-(1-(pentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol (0.009 g, 0.023 mmoles, rendimiento de 11%). Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- 40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 82.

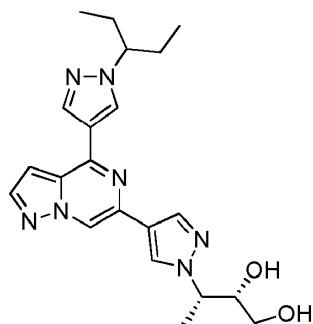
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
83		(R)-2-(4-(4-(1-(pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)
84		(S)-2-(4-(4-(1-(sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
85		(R)-2-(4-(4-(1-(sec-butyl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 382.2 (M+H)
86		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-pentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 396.2 (M+H)
87		(S)-2-(4-(4-(1-(4-metilpentan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
88		(R)-2-(4-(4-(1-(4-metilpentan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplo 89

(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,2-diol

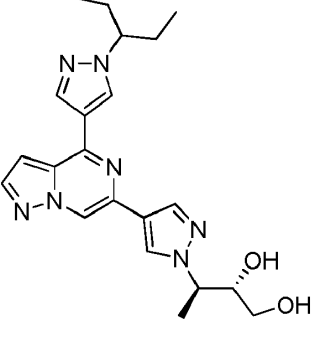
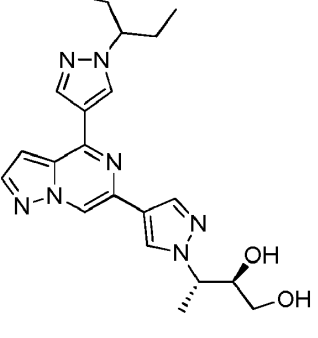
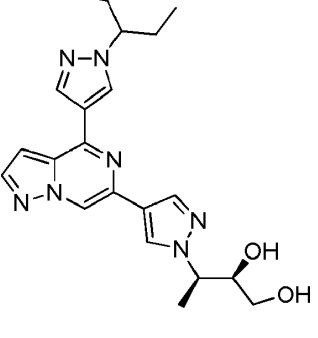
5



Etapa A: A 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.2 g, 0.6 mmoles) se le añadió Cs₂CO₃ (0.4 g, 1 mmoles), seguido de la adición de 8 ml de DMF. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 1-((R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etilo (0.3 g, 1 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (750 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con metil terc-butil éter. Las capas combinadas de metil terc-butil éter se extrajeron de nuevo con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (20-70% de EtOAc en CH₂Cl₂) para producir 2 productos. La mancha de mayor elución (pico A) fue 6-(1-((R)-1-((S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.040 g, 0.082 mmoles), y la mancha de menor elución (pico B) fue 6-(1-1-((S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.1 g, 0.2 mmoles, rendimiento de 33%).

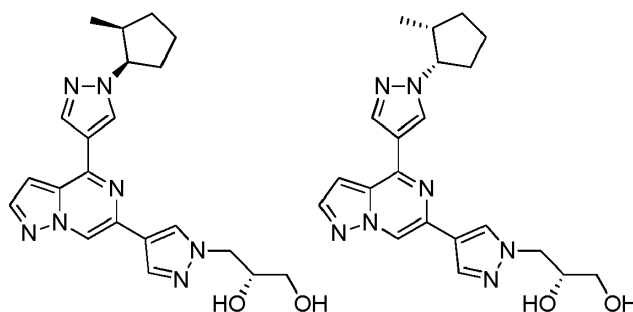
Etapa B: A una disolución de 6-(1-((S)-1-((S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.07 g, 0.14 mmoles) en alcohol isopropílico (50 ml) se le añadió 1 gota de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el material resultante se repartió entre NaOH 1N y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar (2S,3S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,2-diol ("Pico A" aislado) (0.030 g, 0.073 mmoles, rendimiento de 51%). Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.02 (septeto, J = 4.5 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 89.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
90	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
91	 <p>("Pico A" aislado)</p>	(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
92	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplos 93 y 94

- 5 (R)-3-(4-(4-(1-(1R,2S)-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol y (R)-3-(4-(4-(1-(1S,2R)-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol



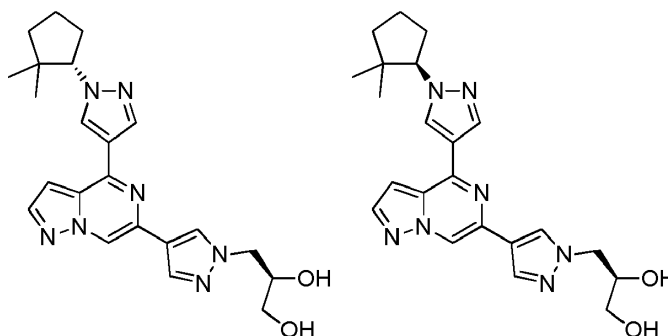
- 10 Etapa A: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 4-(1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.057 g, 0.171 mmoles) y 2 ml de DMA. A esto se añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.034 g, 0.222 mmoles) y carbonato de cesio (0.11 g, 0.342 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Después de alrededor de 2,5 horas, se añadieron otros 0,5 equivalentes de (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano. Después de otras 5 horas, la

mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante TLC preparativa (placas de 0,5 mm 2x, acetato de etilo:hexano 1:1, revelado dos veces) para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((1R,2S)-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazina (17 mg, rendimiento de 22%).

Etapa B: Un tubo de presión de microondas que contiene 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazina (0.017 g, 0.038 mmoles) se cargó con 1 ml de alcohol isopropílico y un par de gotas de HCl concentrado. El tubo se selló y se calentó hasta 60°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía quiral (Chiral Tech IA 4.6 mm x 450 mm, 5 micrómetros, 15% de EtOH en hexanos, 1 ml/min) para proporcionar los compuestos del título como diastereómeros aislados. Pico A: tiempo de retención = 11.3 min; Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H). Pico B: tiempo de retención = 13.7 min; Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H).

Ejemplos 95 y 96

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol y (R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol

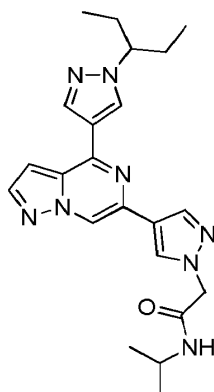


Etapa A: Una suspensión de 4-(1-(2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazina (123 mg, 0.354 mmoles), (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (53.2 µl, 0.389 mmoles), Cs₂CO₃ (231 mg, 0.708 mmoles) en DMF (1770 µl, 0.354 mmoles) se calentó hasta 60°C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5 a 95% de CH₃CN en agua) para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazina (88 mg, rendimiento de 54%).

Etapa B: A una disolución de 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(2,2-dimetilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazina (88 mg, 0.19 mmoles) en metanol se le añadieron 3 gotas de HCl concentrado y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía quiral (columna Chiral Tech IA, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 30% de EtOH en hexanos, 1 ml/min) para proporcionar 2 diastereómeros. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. Pico A: tiempo de retención = 24.6 min; Espectro de masas (apci) m/z = 422.2; (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). Pico B: tiempo de retención = 27.6 min; Espectro de masas (apci) m/z = 422.3 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

Ejemplo 97

N-isopropil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazol[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida



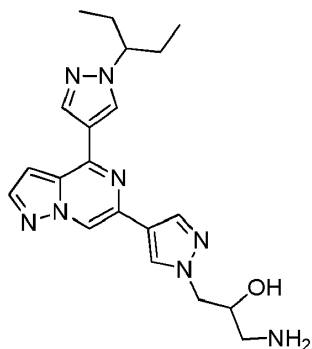
5 Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.060 g, 0.187 mmoles) en 0.5 ml de DMA se le añadió carbonato de cesio (0.243 g, 0.747 mmoles) y 2-bromoacetato de metilo (0.0344 ml, 0.373 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 70°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18; 0 a 50% de CH₃CN en agua) para proporcionar 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (65 mg, rendimiento de 88%).

10 Etapa B: A una disolución de 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (0.0650 g, 0.165 mmoles) en THF (2 ml) se le añadió hidróxido de litio 1M (0.661 ml, 0.661 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío, y la capa acuosa se acidificó a pH 1 usando (HCl, IN). La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre
15 MgSO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar ácido 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acético (40 mg, rendimiento de 64%).

20 Etapa C: A una disolución de ácido 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acético (0.04 g, 0.105 mmoles) en DMA (0.5 ml) se le añadió propan-2-amina (0.0249 g, 0.422 mmoles) y base de Hunig (0.0184 ml, 0.105 mmoles), seguido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (0.134 g, 0.211 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 0-60% de CH₃CN/agua) para proporcionar N-isopropil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (0.0198 g,
25 0.0471 mmoles, rendimiento de 44.7%). Espectro de masas (apci) m/z = 421.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

30 Ejemplo 98

1-amino-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

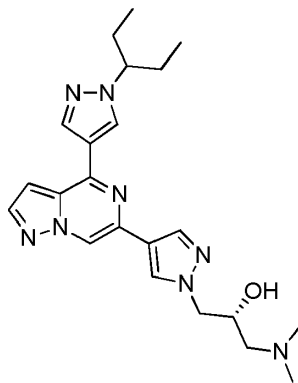


35 A 5-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxazolidin-2-ona (0.04 g, 0.10 mmoles) se le añadió una mezcla 1:1 de dioxanos/LiOH 1M, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el material se purificó mediante cromatografía de fase inversa
40 (C18, 5-75% de CH₃CN/agua) para proporcionar 1-amino-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a] pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (0.005 g, 0.01 mmoles, rendimiento de 13%). Espectro de masas (apci) m/z = 395.3 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J

= 2.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

5 Ejemplo 99

(R)-1-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



10

Etapa A: Se colocaron 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (300 mg, 0.933 mmoles), (S)-2-(clorometil)oxirano (864 mg, 9.3 mmoles) y Cs_2CO_3 (912 mg, 2.80 mmoles) en DMF (2 ml), y se agitaron durante 3 horas. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar (S)-6-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina bruta, que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

15

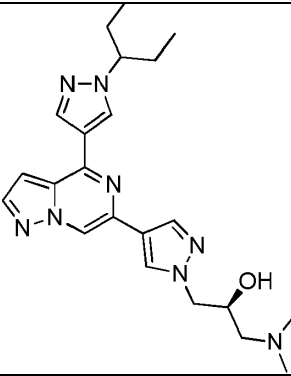
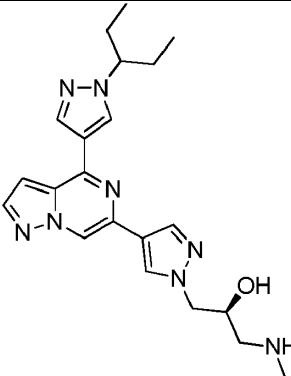
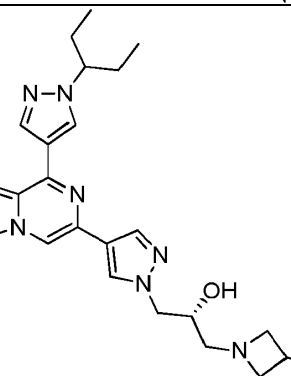
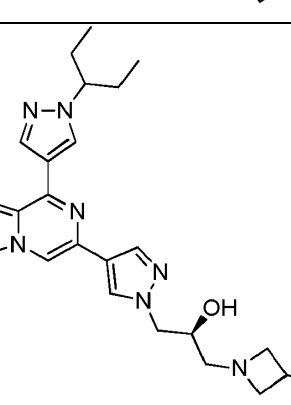
20

Etapa B: Se colocó (R)-6-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (30 mg, 0.0795 mmoles) en THF (1 ml). Se añadió dimetilamina 2,0M (397 μl , 0.795 mmoles), y el recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (2-20% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (R)-1-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (18.1 mg, 0.0428 mmoles, rendimiento de 53.9%). Espectro de masas (apci) $m/z = 423.3$ (M+H). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 13.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

25

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 99.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
100		(R)-1-(metilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) $m/z = 409.2$ (M+H)

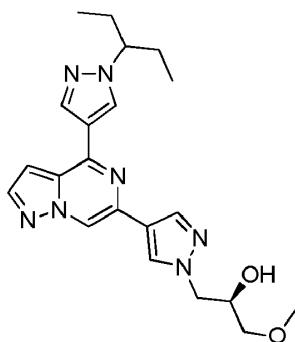
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
101		(S)-1-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 423.3 (M+H)
102		(S)-1-(metilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 409.2 (M+H)
103		(R)-1-(3-metoxiazetidín-1-il)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 465.3 (M+H)
104		(S)-1-(3-metoxiazetidín-1-il)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 465.3 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
105		(R)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-3-(pirrolidin-1-yl)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)
106		(S)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)-3-(pirrolidin-1-yl)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)

Ejemplo 107

(R)-1-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propan-2-ol

5



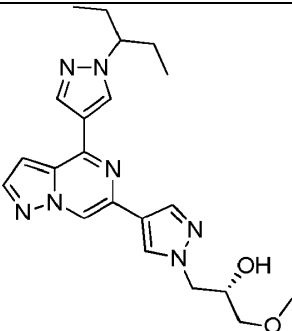
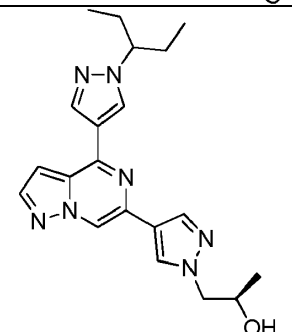
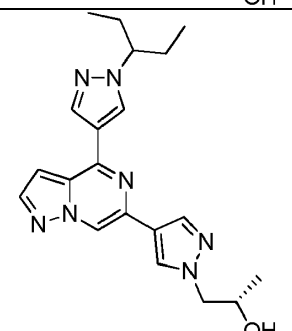
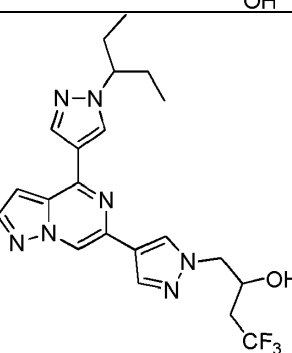
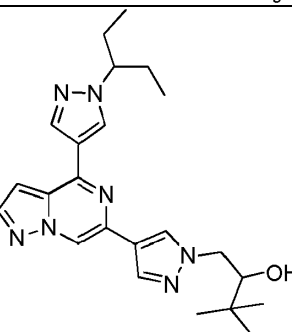
10

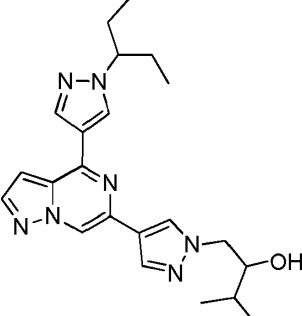
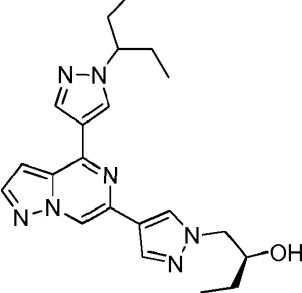
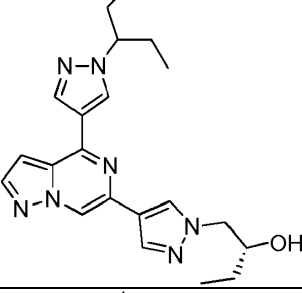
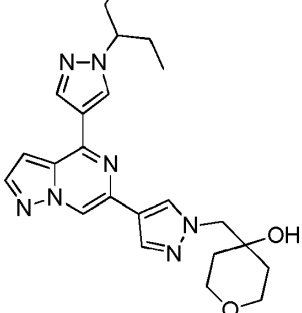
15

Se disolvió 4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (40 mg, 0.124 mmoles) en DMF (0.5 ml), y se añadió hidruro de sodio al 60% (5.97 mg, 0.149 mmoles), seguido de (R)-2-(metoximetil)oxirano (14,5 µl, 0.162 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 ml), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (2% de MeOH en EtOAc) para proporcionar (R)-1-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propan-2-ol (29.5 mg, 0.0720 mmoles, rendimiento de 57.9%). Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 13.5, 3.1 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 5H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 107.

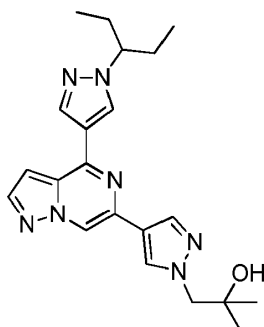
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
108		(S)-1-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)
109		(R)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 380.2 (M+H)
110		(S)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 380.2 (M+H)
111		4,4,4-trifluoro-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 448.2 (M+H)
112		3,3-dimetil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.3 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
113		3-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 408.3 (M+H)
114		(S)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H)
115		(R)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H)
116		4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 436.2 (M+H)

Ejemplo 117

2-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

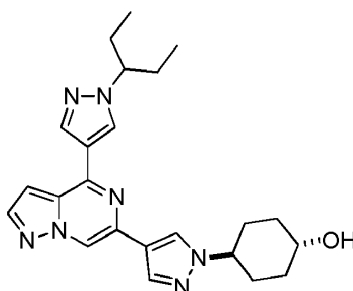
5



A una suspensión de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.050 g, 0.16 mmoles) en DMF (0.5 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0.10 g, 0.31 mmoles) y 2,2-dimetiloxirano (0.022 g, 0.31 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El material se purificó sobre gel de sílice (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (0.011 g, 0.028 mmoles, rendimiento de 18%). Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.24 (s, 6H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Ejemplo 118

trans-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol

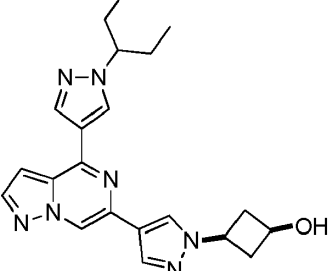
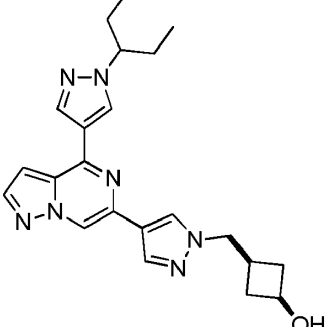


Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0.311 mmoles) y 4-metilbencenosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo (0.194 g, 0.622 mmoles) en DMF (1.56 ml, 0.311 mmoles) se le añadió Cs₂CO₃ (0.203 g, 0.622 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (70% EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (120 mg, rendimiento de 83%) como una espuma blanca.

Etapa B: Una disolución de 6-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.114 g, 0.247 mmoles) en acetona (1.23 ml, 0.247 mmoles) y HCl (0.823 ml, 2.47 mmoles, 3.0 M) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 3N (0.8 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml), y las capas se separaron. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (70% EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexanona (94 mg, rendimiento de 91%) como una espuma blanca.

Etapa C: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexanona (0.090 g, 0.22 mmoles) y MeOH (2.2 ml, 0.22 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió NaBH₄ (0.016 g, 0.43 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar trans-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexanol (38 mg, rendimiento de 42%) como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.21 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

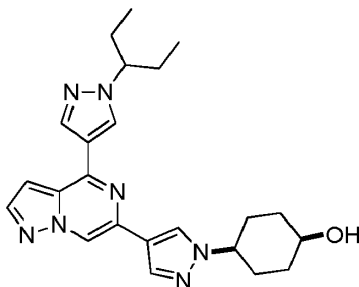
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 118.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
119		cis-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanol	Espectro de masas (apci) m/z = 392.2 (M+H)
120		(1s,3s)-3-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)metil)ciclobutanol	Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H)

Ejemplo 121

cis-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclohexanol

5



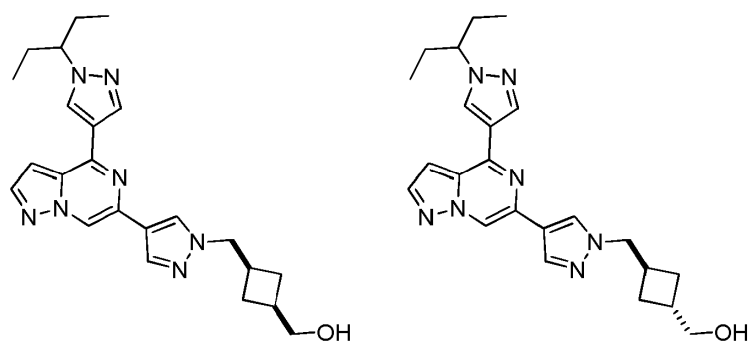
A un vial que contiene trans-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclohexanol (0.028 g, 0.0667 mmoles) se le añadió THF (1 ml). Se añadió ácido 2-cloroacético (0.00946 g, 0.100 mmoles), seguido de PPh₃ (0.0263 g, 0.100 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (0.0158 ml, 0.100 mmoles) como una disolución en THF (0.5 ml). La disolución se protegió de la luz, y se agitó durante 4 horas mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación, el THF se eliminó a vacío, y se reemplazó por EtOAc. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en dioxano (1 ml), y se añadió agua (1 ml). Se añadió una disolución de NaOH 1 N hasta que el pH alcanzó >10 (0.5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y la mezcla de reacción se inactivó con KHSO₄ IN (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (40% acetona/hexanos), seguido de una segunda purificación por cromatografía en gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar cis-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclohexanol (10.5 mg, rendimiento de 35%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.25 (tt, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.28 (qd, J = 12.9, 3.7 Hz, 2H), 2.09-1.85 (m, 8H), 1.75 (tt, J = 13.7, 3.5 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

25

Ejemplos 122 y 123

((1s,3s)-3-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)metil)ciclobutil)metanol y ((1r,3r)-3-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)metil)ciclobutil)metanol

30



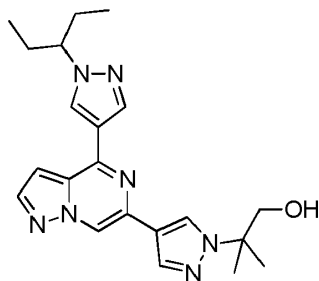
Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0,311 mmoles) y 3-((tosiloxi)metil)ciclobutanocarboxilato de bencilo (0.233 g, 0.622 mmoles) en DMF (1.56 ml, 0,311 mmoles) se le añadió carbonato de cesio (0.203 g, 0.622 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para proporcionar 3-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de bencilo (138 mg, rendimiento de 84.7%) como un aceite naranja pálido.

Etapa B: A una disolución de 3-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutanocarboxilato de bencilo (0.075 g, 0.14 mmoles) en THF (1.4 ml, 0.14 mmoles) a 0°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (0.46 ml, 0.46 mmoles) (Hexanos 1.0M). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de tartrato de Na/K. La mezcla de reacción se agitó, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar (3-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutil)metanol (53 mg, rendimiento de 88%) como una mezcla de los diastereómeros (1s,3s) y (1r,3r) como una espuma blanca.

Etapa C: Los dos diastereoisómeros preparados en la Etapa B se separaron mediante una columna Chiral Tech IA (4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros) eluyendo con 20% de EtOH en hexanos a 1 ml/min. Pico A (conformación cis (1s, 3s)): tiempo de retención = 15.5 min; Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (tt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.7 Hz, 6H). Pico B (conformación trans (1r, 3r)): tiempo de retención = 18.1 min; Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (tt, J = 9.5, 4.7 9.5 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.02 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.7 Hz, 6H).

Ejemplo 124

2-metil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol

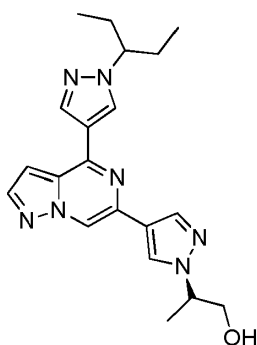


Etapa A: A una disolución agitada de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (64 mg, 0.1991 mmoles) en 600 µl de DMF a temperatura ambiente en un vial de reacción tapado se le añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (32.15 µl, 0.2191 mmoles), seguido de Cs₂CO₃ (35.85 mg, 0.5974 mmoles). La mezcla de reacción se tapó y se calentó hasta 100°C. Después de 18 horas, se añadieron otros 3 equivalentes de carbonato de cesio y 1.1 equivalentes de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo, y la reacción se calentó de nuevo hasta 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se aislaron y se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 a 50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-metil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo (51 mg, rendimiento de 58%).

Etapa B: A una disolución agitada de 2-metil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo (51 mg, 0.12 mmoles) en 500 μ l de metanol anhidro a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió NaBH_4 (8.1 mg, 0.35 mmoles) como un sólido. Después de 1 hora, se añadieron otros 3 equivalentes de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se inactivó con 1 ml de disolución saturada de cloruro de amonio, y se agitó durante 5 minutos. La disolución transparente se diluyó con 15 ml de acetato de etilo, y se agitó. La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-metil-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (28 mg, rendimiento de 55%) como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) $m/z = 394.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

Ejemplo 125

(S)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol



Etapa A: A una suspensión de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.05 g, 0.2 mmoles) en DMF (0.5 ml) se le añadió (S)-terc-butil(2-cloropropoxi)dimetilsilano (0.06 g, 0.3 mmoles) y Cs_2CO_3 (0.1 g, 0.3 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar (S)-6-(1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.05 g, 0.1 mmoles, rendimiento de 65%).

Etapa B: A (S)-6-(1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.05 g, 0.1 mmoles) se le añadió HCl en alcohol isopropílico (5 M, 2 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material resultante se repartió entre EtOAc y NaOH 1N. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar (S)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (0.022 g, 0.058 mmoles, rendimiento de 69%). Espectro de masas (apci) $m/z = 380.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 125.

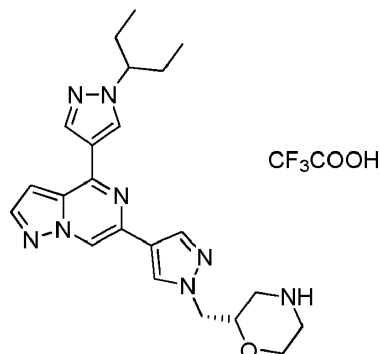
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
126		(S)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) $m/z = 380.2$ (M+H)

40

Ejemplo 127

(S)-2-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolina, sal de ácido trifluoroacético

5



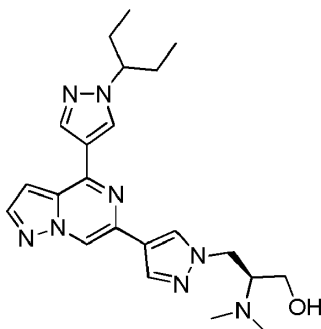
4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (40 mg, 0.124 mmoles), Cs₂CO₃ (122 mg, 0.373 mmoles) y (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (349 mg, 1.24 mmoles) se colocaron en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró, y el residuo se recogió en 10% de MeOH en CH₂Cl₂. Se añadió HCl 4 N (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0-60% de ACN:agua con 0.1% de TFA) para proporcionar (S)-2-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolina (10.2 mg, 0.0243 mmoles, rendimiento de 19.5%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 10.5 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.85 (br s, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.04-1.84 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 127.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
128		(R)-2-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolina	Espectro de masas (apci) m/z = 421.3 (M+H)

Ejemplo 129

(S)-2-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol



Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g,

0.311 mmoles) y (R)-2,2-dimetil-4-((tosiloxi)metil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (0.240 g, 0.622 mmoles) en DMF (1.56 ml, 0.311 mmoles) se le añadió Cs₂CO₃ (0.203 g, 0.622 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) al 50%/hexanos) para proporcionar (S)-2,2-dimetil-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (158 mg, rendimiento de 95%) como un aceite espumante espeso incoloro.

Etapa B: Una disolución de (S)-2,2-dimetil-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de tert-butilo (0.148 g, 0.277 mmoles) en acetona (1.38 ml, 0.277 mmoles) y HCl (1.85 ml, 5.54 mmoles, 3.0 M) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 3 N (1.8 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado, y después se diluyó con EtOAc (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El (S)-2-amino-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol bruto (91 mg, rendimiento de 83%) se usó directamente en el siguiente etapa.

Etapa C: A una disolución de (S)-2-amino-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (0.043 g, 0.1090 mmoles) en dicloroetano (1.5 ml) se le añadió formaldehído (0.041 ml, 0.55 mmoles) (acuoso al 37%). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con NaBH(OAc)₃ (0.115 g, 0.545 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) para proporcionar (S)-2-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (22 mg, rendimiento de 47%). Espectro de masas (apci) m/z = 423.3 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

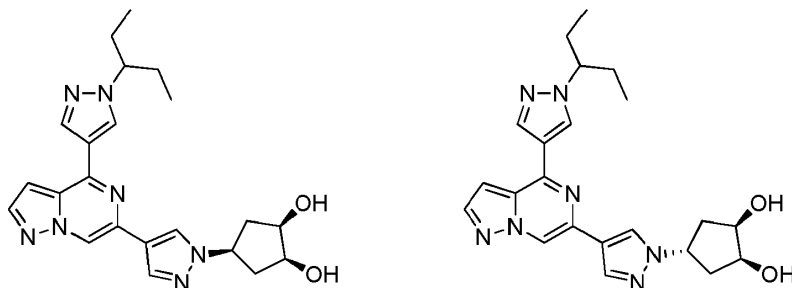
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 129.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
130		(R)-2-amino-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 395.2 (M+H)
131		(R)-2-(dimetilamino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 423.2 (M+H)

Ejemplos 132 y 133

(1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol y (1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol

5



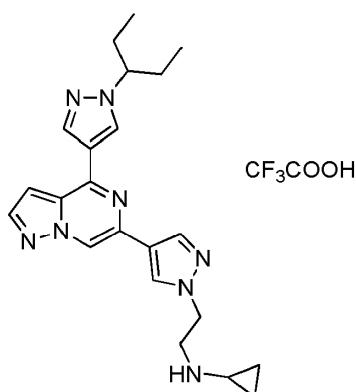
Etapa A: A una disolución agitada de 4 (1 (pentan 3 il) 1H pirazol 4 il) 6 (1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (139 mg, 0.433 mmoles) en 1.5 ml de DMF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió Cs₂CO₃ (51.9 mg, 0.865 mmoles), seguido de metanosulfonato de ciclopent 3 en 1 ilo (140 mg, 0.865 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Se añadieron 2 equivalentes adicionales de carbonato de cesio y metanosulfonato de ciclopent 3 en 1 ilo, y la mezcla de reacción se calentó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó hasta 30 ml con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6 (1 (ciclopent 3 en 1 il) 1H pirazol 4 il) 4 (1 (pentan 3 il) 1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (42 mg, rendimiento de 25%).

Etapa B: A una disolución agitada de 6-(1-(ciclopent-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (42 mg, 0.108 mmoles) en 1 ml de acetona:agua 8:1 a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió N-óxido de N-metilmorfolina (22.9 mg, 0.195 mmoles) puro como un sólido, seguido de OsO₄ (42.5 µl, 0.00542 mmoles) (disolución de agua al 4%) con una jeringa, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso 0,2 M (1 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de diclorometano y se lavó con tiosulfato de sodio 0.2 M. Las fases orgánicas combinadas se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón que se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) para proporcionar dos diastereómeros. La fracción de elución más rápida (Pico A) fue (1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol (isómero minoritario): Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 6.96 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.79 (tt, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H). La fracción de elución más lenta (Pico B) fue (1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol (isómero principal): Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 6H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 134

N-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)ciclopropanamina, sal de trifluoroacetato

40



5 Etapa A: Se colocaron 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (450 mg, 1.40 mmoles), Cs₂CO₃ (1369 mg, 4.20 mmoles) y (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (670 mg, 2.80 mmoles) en DMF (8 ml), y se agitaron durante 18 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró, y la

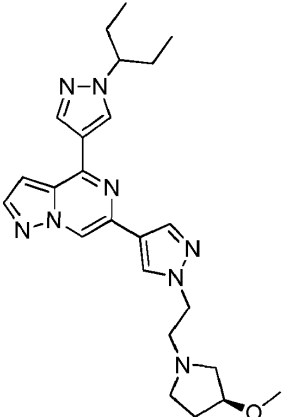
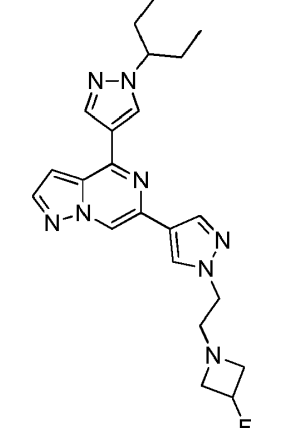
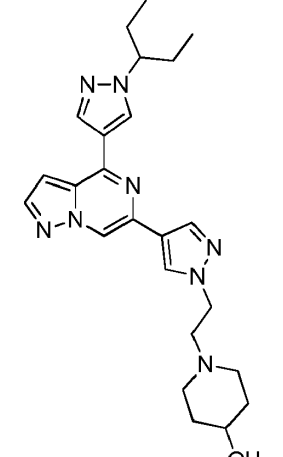
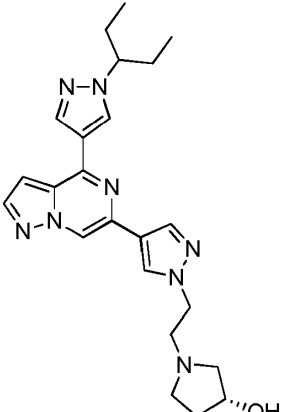
10 Etapa B: Se colocó 6-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazol o[1,5-a]pirazina (672 mg, 1.40 mmoles) en MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (20 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con adición lenta de NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se combinó y se concentró. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

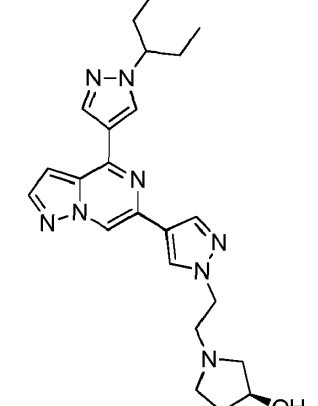
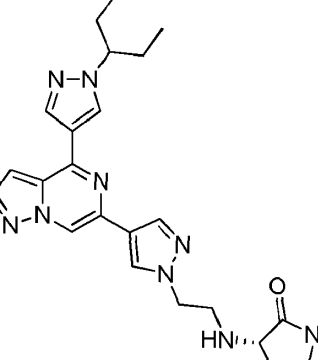
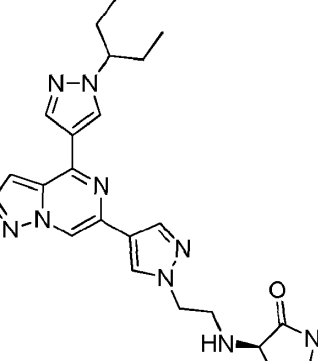
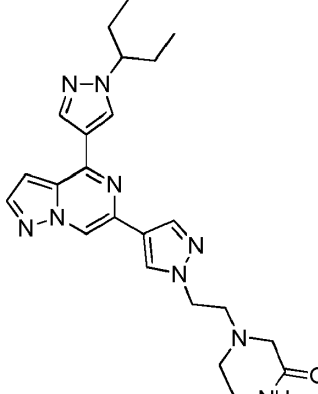
15 Etapa C: Se colocaron 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (512 mg, 1.40 mmoles) y Et₃N (391 µl, 2.80 mmoles) en THF (15 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (136 µl, 1.75 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (1-10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar metanosulfonato de 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (481 mg, 1.08 mmoles, rendimiento de 77.4%).

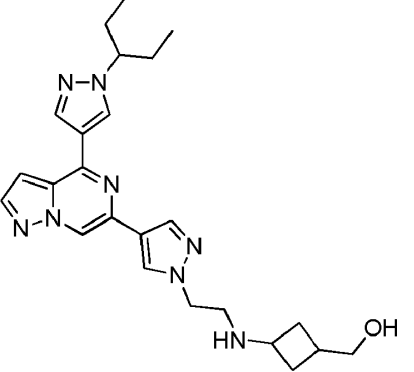
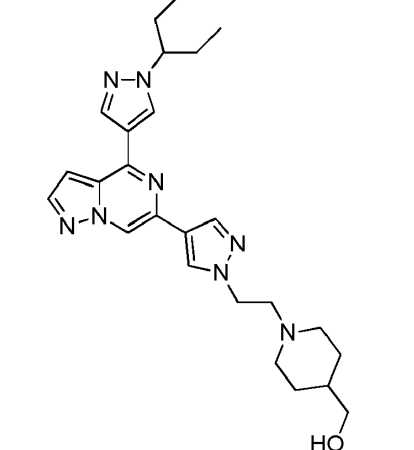
20 Etapa D: Se colocaron metanosulfonato de 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (40 mg, 0.0902 mmoles), Cs₂CO₃ (88.2 mg, 0.271 mmoles) y ciclopropanamina (15.4 mg, 0.271 mmoles) en DMF (1 ml), y se agitaron durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0-50% de CH₃CN/agua con 0.1% de TFA) para proporcionar N-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-ciclopropanamina, sal de trifluoroacetato (20.7 mg, 0.0512 mmoles, rendimiento de 56.7%). Espectro de masas (apci) m/z = 405.3 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 134.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
135		4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 419.3 (M+H)
136		(R)-6-(1-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina	Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
137		<p>(S)-6-(1-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina</p>	<p>Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)</p>
138		<p>6-(1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina</p>	<p>Espectro de masas (apci) m/z = 423.2 (M+H)</p>
139		<p>1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-4-ol</p>	<p>Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)</p>
140		<p>(R)-1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-3-ol</p>	<p>Espectro de masas (apci) m/z = 435.2 (M+H)</p>

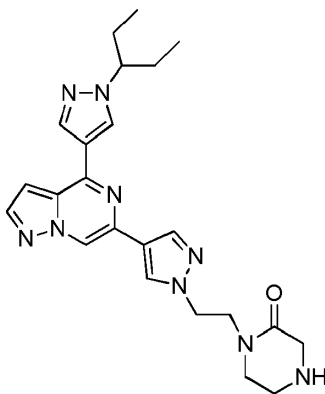
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
141		(S)-1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)etil)pirrolidin-3-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 435.2 (M+H)
142		(S)-1-metil-3-((2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)etil)amino)pirrolidin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 462.2 (M+H)
143		(R)-1-metil-3-((2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)etil)amino)pirrolidin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 462.3 (M+H)
144		4-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)etil)piperazin-2-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 448.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
145		(3-((2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)amino)ciclobutil)metanol	Espectro de masas (apci) m/z = 449.3 (M+H)
146		(1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-4-il)metanol	Espectro de masas (apci) m/z = 463.3 (M+H)

Ejemplo 147

1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-2-ona

5



Se añadió 3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.135 g, 0.676 mmoles) a una disolución de hidruro de sodio (0.0271 g, 0.676 mmoles) en DMF (2.25 ml, 0.225 mmoles). Se añadió lentamente metanosulfonato de 2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etilo (0.100 g, 0.225 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió lentamente agua (15 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en CH₂Cl₂). El material concentrado se disolvió en 10% de MeOH en CH₂Cl₂, y se añadió HCl 6 N en alcohol isopropílico (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró. El sólido resultante se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% con NH₄OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 1-(2-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-2-ona (16.1 mg, 0.0360 mmoles, rendimiento de 16.0%) como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) m/z = 448.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

10

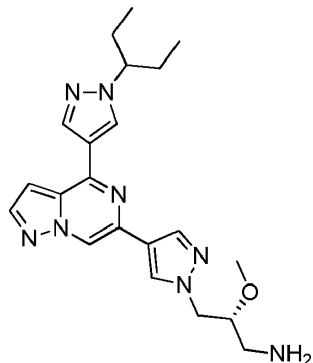
15

20

Ejemplo 148

(R)-2-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina

5



Etapa A: 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (125 mg, 0.389 mmoles), 2-(3-bromo-2-metoxipropil)isoindolin-1,3-diona (145 mg, 0.49 mmoles) y Cs_2CO_3 (380 mg, 1.17 mmoles) se calentaron en DMF (8 ml) a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(2-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (60 mg, 0.111 mmoles, rendimiento de 28.6%) como una mezcla racémica. El material racémico se purificó mediante cromatografía quiral para proporcionar 2 picos a los que se les asignó arbitrariamente una configuración absoluta. Pico A: se le asignó arbitrariamente la configuración R. Pico B: se le asignó arbitrariamente la configuración S.

Etapa B: (R)-2-(2-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (26 mg, 0.048 mmoles) [Pico A de la etapa anterior] se colocó en THF (2 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (6.0 mg, 0.12 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0.5-18% con NH_4OH en CH_2Cl_2) para proporcionar (R)-2-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina ("Pico A" aislado) (6.7 mg, 0.016 mmoles, rendimiento de 34%). Espectro de masas (apci) $m/z = 409.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 14.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.69 (pentete, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.09-1.85 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

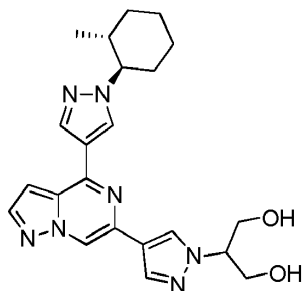
30

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 148.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
149	<p>("Pico B" aislado)</p>	(S)-2-metoxi-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina	Espectro de masas (apci) $m/z = 409.2$ (M+H)

Ejemplo 150

2-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol



5

Etapa A: Se disolvieron hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.2 g, 3.2 mmoles), 1-(trans-2-metilciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.1 g, 3.8 mmoles) y K_2CO_3 (3.2 ml, 6.3 mmoles) en THF (20 ml), y se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 minutos. Se añadieron XPHOS (0.15 g, 0.32 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (0.072 g, 0.079 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50-75% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.3 g, 2.8 mmoles, rendimiento de 88%) como un aceite.

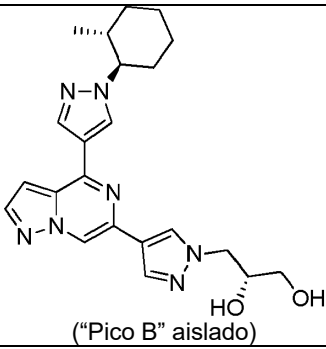
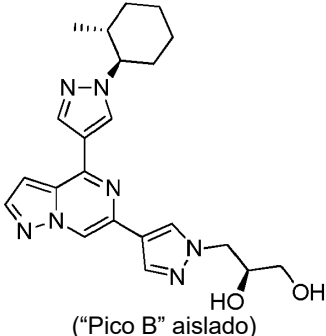
Etapa B: Se disolvió 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.3 g, 2.78 mmoles) en TFA (25 ml), y se calentó hasta 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y NaOH 1 M, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (90% de EtOAc en hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de 4-(1-(trans-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (630 mg, 1.81 mmoles, rendimiento de 65.2%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa C: El material racémico (630 mg) preparado en la Etapa B se purificó mediante cromatografía quiral (Chiral Tech OJ H, 22 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 25% de EtOAc en hexanos, 23 ml/min) para proporcionar dos picos a los que se asignaron arbitrariamente quiralidad absoluta: Pico A (tiempo de retención = 8.9 min): 4 (1 ((1S,2S) 2 metilciclohexil) 1H pirazol 4 il) 6 (1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (287 mg, 0.826 mmoles, rendimiento de 29.7%), y Pico B (tiempo de retención = 11.3 min): 4 (1 ((1R,2R) 2 metilciclohexil) 1H pirazol 4 il) 6 (1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (263 mg, 0.757 mmoles, rendimiento de 27.2%).

Etapa D: Se disolvió 4 (1 ((1R,2R) 2 metilciclohexil) 1H pirazol 4 il) 6 (1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (80 mg, 0.23 mmoles) en DMF (1 ml), y se añadieron metanosulfonato de cis 2 fenil 1,3 dioxan 5 ilo (119 mg, 0.46 mmoles) y Cs_2CO_3 (225 mg, 0.69 mmoles), y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml), y se repartió entre agua y EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4 (1 ((1R,2R) 2 metilciclohexil) 1H pirazol 4 il) 6 (1 (cis 2 fenil 1,3 dioxan 5 il) 1H pirazol 4 il)pirazolo[1,5 a]pirazina (68 mg, 0.13 mmoles, rendimiento de 58%).

Etapa E: 4-(1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2R,5r)-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (68 mg, 0.13 mmoles) se suspendió en EtOH (1 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (56 μ l, 0.67 mmoles), y la reacción se calentó hasta 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre NaOH IN y CH_2Cl_2 , se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (6% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol (Pico A) (19 mg, 0.045 mmoles, rendimiento de 34%) como un sólido blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H). RMN 1H (d_6 -DMSO) δ 8.99 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (td, J = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.10-1.67 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

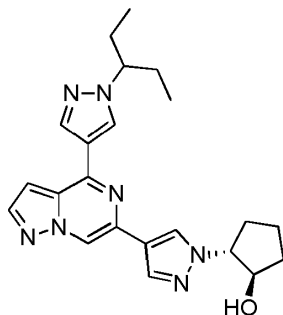
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 150.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
151	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)
152	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(S)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)

Ejemplo 153

(1R,2R)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol

5



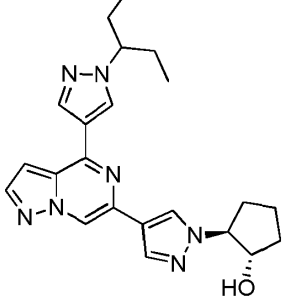
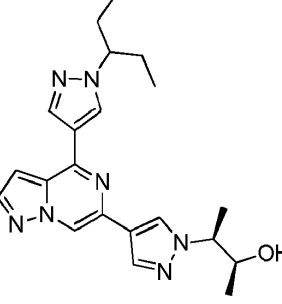
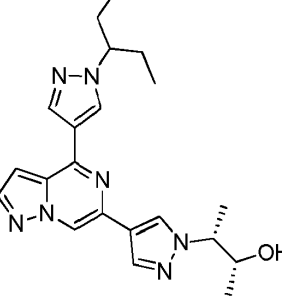
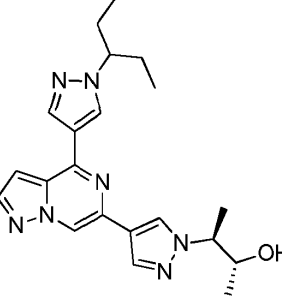
Etapa A: A una disolución agitada de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (105 mg, 0.327 mmoles) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió NaH (14.4 mg, 0.359 mmoles) (dispersión en aceite al 60%). Después de 10 minutos, se añadió 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (31.1 μ l, 0.359 mmoles) con una jeringa. Después de 3 horas, se añadió 1 equivalente adicional de hidruro de sodio y 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano. La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se aislaron, y se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar trans-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol bruto que se utilizó en el siguiente etapa sin purificación.

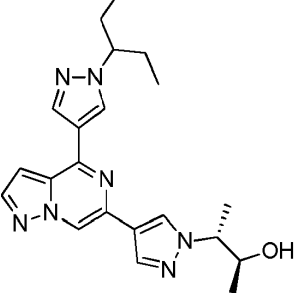
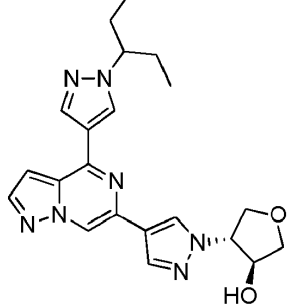
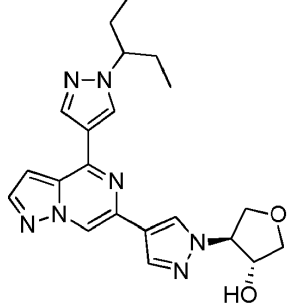
Etapa B: A una disolución agitada de trans-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol bruto (87 mg, 0.21 mmoles) en 2.1 ml de diclorometano a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió imidazol (15 mg, 0.21 mmoles), seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (32 mg, 0.21 mmoles), y se agitó durante la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó hasta 15 ml con diclorometano y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 10%, y después con bicarbonato de sodio saturado. Las fases orgánicas combinadas se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos). El material racémico purificado se separó por cromatografía quiral (Phenomenex Lux-2, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 20% de EtOAc en hexanos, 1 ml/min) para proporcionar 2 enantiómeros, Pico A (4.8 min), asignado arbitrariamente como 6-(1-((1R,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina, y Pico B (5.5 min). Asignado arbitrariamente como 6-(1-((1S,2S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

30

Etapa C: A una disolución agitada de 6-(1-((1R,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il))-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (19 mg, 0.037 mmoles) [Pico A] en 1 ml de THF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (73 μ l, 0.073 mmoles) (1M en THF) con jeringa. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se completó, y se purificó sobre gel de sílice (0-5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (1R,2R)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (Pico A) (14 mg, rendimiento de 94%). Espectro de masas (apci) $m/z = 406.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.47 (qd, 7.6 1.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 153.

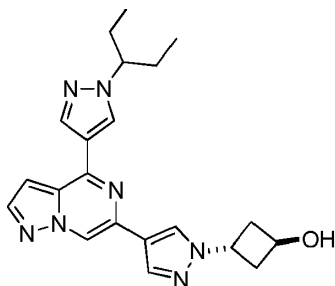
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
154	 ("Pico B" aislado)	(1S,2S)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol	Espectro de masas (apci) $m/z = 406.2$ (M+H)
155	 ("Pico A" aislado)	(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) $m/z = 394.2$ (M+H)
156	 ("Pico B" aislado)	(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) $m/z = 394.2$ (M+H)
157	 ("Pico A" aislado)	(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) $m/z = 394.2$ (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
158	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)butan-2-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H)
159	 <p>(“Pico A” aislado)</p>	(3S,4R)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)tetrahydrofuran-3-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H)
160	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(3R,4S)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)tetrahydrofuran-3-ol	Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H)

Ejemplo 161

trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanol

5



10

A una disolución de pivalato de trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutano (0.079 g, 0.17 mmoles) en THF (1.1 ml, 0.17 mmoles) a 0°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (0.53 ml, 0.53 mmoles) (hexanos 1,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y después se inactivó cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de tartrato de Na/K. La mezcla de reacción se agitó, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar

15

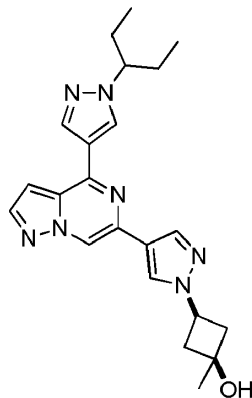
trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanol como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) m/z = 392.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s,

1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 5H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

Ejemplo 162

5

(1s,3s)-1-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol



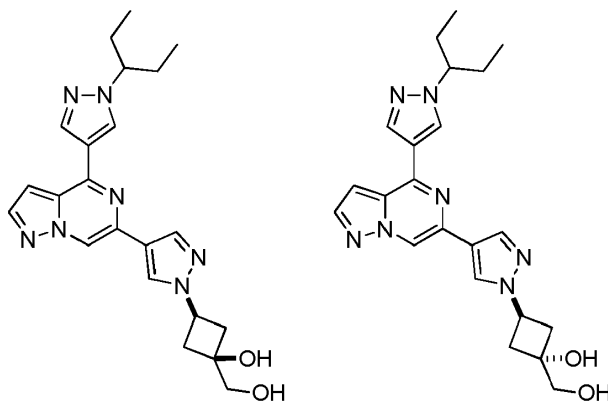
10 Se colocó 3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanona (25 mg, 0.0642 mmoles) en THF, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (60.2 μ l, 0.0963 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió agua lentamente, y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-8% de MeOH en CH_2Cl_2), y después por cromatografía de fase inversa (C18, 5-95% de CH_3CN en agua) para proporcionar (1s,3s)-1-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (23.8 mg, 0.0587 mmoles, rendimiento de 91.4%). Espectro de masas (apci) $m/z = 406.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

20

Ejemplos 163 y 164

(1s,3s)-1-(hidroximetil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol y (1r,3r)-1-(hidroximetil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol

25



30

35

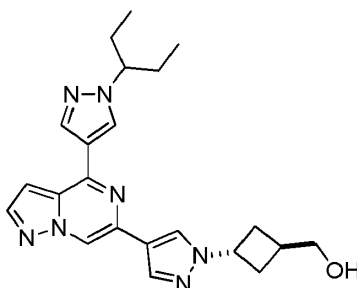
Etapa A: Se colocaron bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.411 g, 1.15 mmoles) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.129 g, 1.15 mmoles) en THF (7.34 ml, 1.03 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió 3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanona (0.400 g, 1.03 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción continuara agitando durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-8% de MeOH en CH_2Cl_2), seguida de cromatografía en fase inversa (C18, 5-95% de CH_3CN /agua) para proporcionar 6-(1-(3-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.070 g, 0.181 mmoles, rendimiento de 17.6%) como una espuma blanca.

Etapa B: A una disolución agitada de 6-(1-(3-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (58 mg, 0.150 mmoles) en 1 ml de acetona:agua 8:1 a temperatura ambiente bajo

5 nitrógeno se le añadió N-óxido de N-metilmorfolina (31.6 mg, 0.269 mmoles), seguido de OsO₄ (58.7 µl, 0.00748 mmoles) (disolución de agua al 4%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso 0,2 M (1 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de diclorometano, y se lavó con ml de tiosulfato de sodio 0,2 M. Las fases orgánicas combinadas se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, y se purificaron sobre gel de sílice (0% a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 2 isómeros. Pico de elución más rápida = Pico A: (1s,3s)-1-(hidroximetil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (7.2 mg, 0.0171 mmoles, rendimiento de 11.4%) Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H); y un pico de elución más lenta = Pico B: (1r,3r)-1-(hidroximetil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanol (17.6 mg, 0.0418 mmoles, rendimiento de 27.9%). Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (pentete, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (m, H), 3.77 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo 165

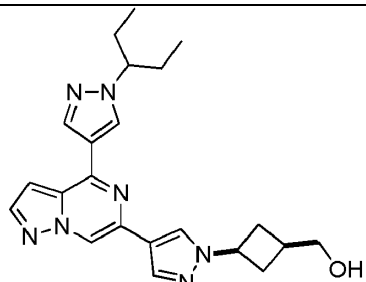
20 (trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)metanol



25 Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0.311 mmoles) y 3-clorociclobutanocarboxilato de metilo (0.0925 g, 0.622 mmoles) en DMF (1.56 ml, 0.311 mmoles) se le añadió carbonato de cesio (0.203 g, 0.622 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) para proporcionar dos isómeros. Pico de elución más rápida: trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (28 mg, rendimiento de 21%) como una espuma blanquecina. Pico de elución más lenta: cis-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (58 mg, rendimiento de 43%) como un aceite espeso.

35 Etapa B: A una disolución de trans-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (0.025 g, 0.058 mmoles) en THF (0.58 ml, 0.058 mmoles) a 0°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (0.18 ml, 0.18 mmoles) (hexanos 1.0 M). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de tartrato de Na/K. La mezcla de reacción se agitó, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para proporcionar (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)-metanol (20 mg, rendimiento de 85%) como una espuma blanquecina. Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (pentete, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

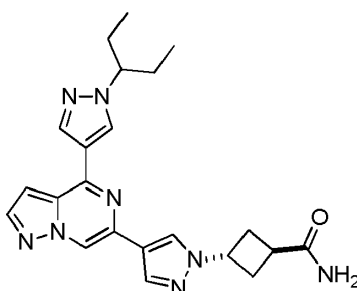
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 165.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
166		(cis-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutil)metanol	Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H)

Ejemplo 167

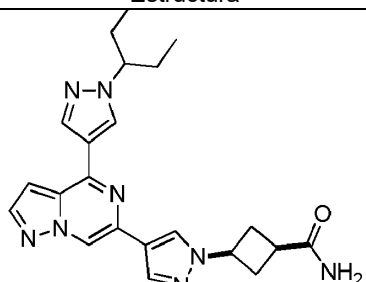
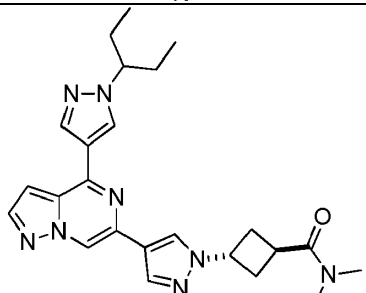
(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanocarboxamida

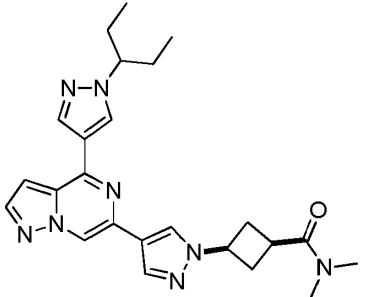
5



Se añadió a un vial (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanocarboxilato de metilo (0.049 g, 0.11 mmoles) y NH₃ 7 N en metanol (0.81 ml, 5.7 mmoles), y el vial se selló con un tapón revestido de teflón. La mezcla se calentó hasta 60°C, y se agitó durante 40 horas. Se añadió NH₃ 7 N en metanol adicional (0.81 ml, 5.7 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para proporcionar (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanocarboxamida (21 mg, rendimiento de 44%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (apci) m/z = 449.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.48 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.15 (pentete, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

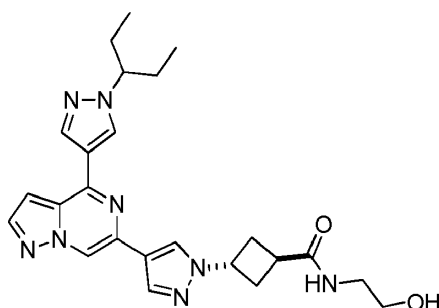
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 167.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
168		(1s,3s)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanocarboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H)
169		(1r,3r)-N,N-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)ciclobutanocarboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 447.3 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
170		(1s,3s)-N,N-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 447.2 (M+H)

Ejemplo 171

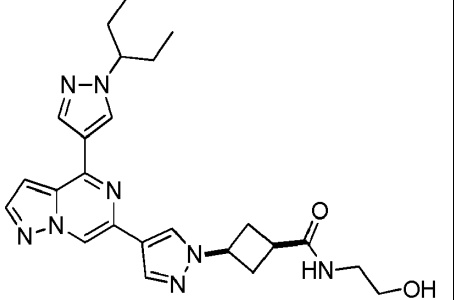
5 (1r,3r)-N-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida



10 Etapa A: A un vial se le añadió (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de metilo (0.049 g, 0.113 mmoles) y 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilamina (0.0328 g, 0.226 mmoles), seguido de disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.170 ml, 0.170 mmoles, tolueno 1,0M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió disolución adicional de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.170 ml, 0.170 mmoles).
 15 La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas, y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se extrajo diez veces con EtOAc, y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 4%/EtOAc) para proporcionar (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)ciclobutanocarboxamida (26 mg, rendimiento de 42%) como aceite incoloro

20 Etapa B: Se disolvió (1r,3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)ciclobutanocarboxamida (0.024 g, 0.044 mmoles) en MeOH (1.1 ml, 0.044 mmoles), y la disolución amarilla resultante se trató con ácido clorhídrico (disolución 5 a 6 N en 2-propanol; 0.18 ml, 0.88 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 3 N (0.150 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado hasta básico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y las capas se separaron. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 6%/CH₂Cl₂) para proporcionar (1r,3r)-N-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida (15 mg, rendimiento de 66%) como una espuma blanquecina. Espectro de masas (apci) m/z = 449.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (pentete, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.99-2.77 (m, 5H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

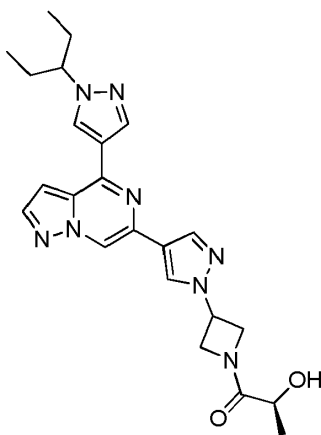
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 171.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
172		(1s,3s)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida	Espectro de masas (apci) m/z = 463.3 (M+H)

Ejemplo 173

5

(S)-2-hidroxi-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona



10

Etapa A: 6-(1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (30 mg, 0.080 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió piridina (25.7 µl, 0.32 mmoles), seguido de acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (20.2 µl, 0.16 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua (0.1 ml), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10-95% de CH₃CN en agua) para proporcionar acetato de (S)-1-oxo-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-2-ilo (25 mg, rendimiento de 64%).

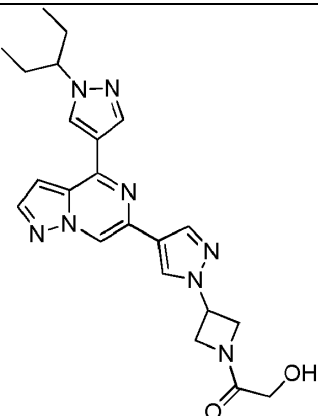
15

20

Etapa B: Se disolvió acetato de (S)-1-oxo-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-2-ilo (27 mg, 0.055 mmoles) en MeOH (2 ml). Se añadió K₂CO₃ (2 mg, 0.014 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (20 ml), se filtró y se concentró para proporcionar (S)-2-hidroxi-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona (21 mg, rendimiento de 85%) como un vidrio incoloro. Espectro de masas (apci) m/z = 449.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.75-4.51 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

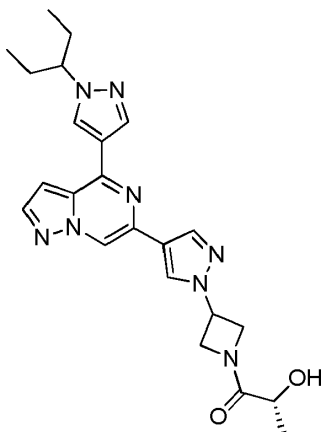
25

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 173.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
174		2-hidroxi-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona	Espectro de masas (apci) m/z = 435.2 (M+H)

Ejemplo 175

5 (R)-2-hidroxi-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona

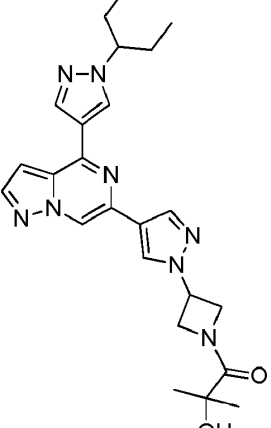
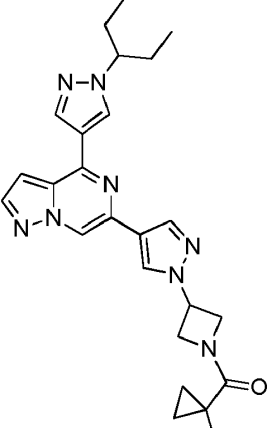
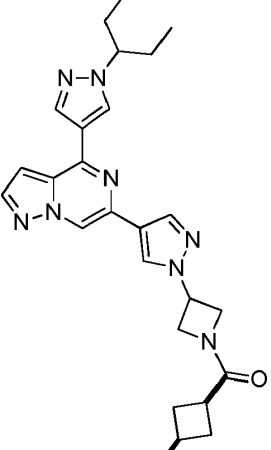


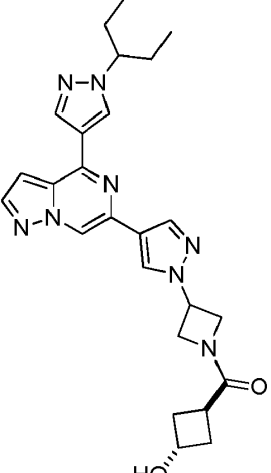
10 Se añadieron 6-(1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.05 g, 0.133 mmoles) y ácido D-láctico (0.0150 g, 0.166 mmoles) a DMF (1.90 ml, 0.133 mmoles). Se añadió hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (0.0657 g, 0.173 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc.

15 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-6% con NH₄OH en CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-2-hidroxi-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona (0.0092 g, 0.0205 mmoles, rendimiento de 15.4%) como un sólido blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 449.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.75-4.51 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.40 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

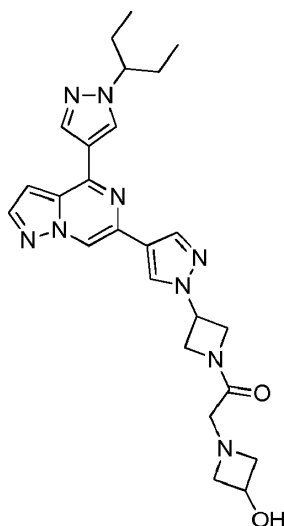
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 175.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
176		2-hidroxi-2-metil-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)propan-1-ona	Espectro de masas (apci) m/z = 463.3 (M+H)
177		(1-hidroxíciclopropil)(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metanona	Espectro de masas (apci) m/z = 461.2 (M+H)
178		(cis-3-hidroxíciclobutil)(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metanona	Espectro de masas (apci) m/z = 475.2 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
179		(trans-3-hidroxíciclobutil)(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metanona	Espectro de masas (apci) m/z = 475.2 (M+H)

Ejemplo 180

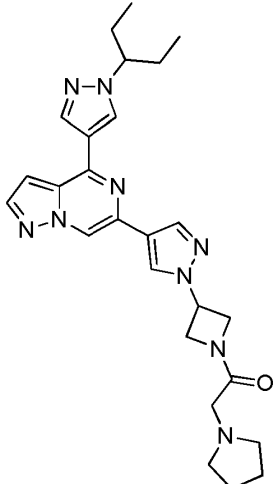
5 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona



10 Se añadieron 6-(1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.050 g, 0.1328 mmoles) y trietilamina (0.2036 ml, 1.461 mmoles) a DMF (1 ml), y se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0.01321 ml, 0.1660 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. Se añadió hidrocloreto de azetidín-3-ol (0.1164 g, 1.063 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% con NH₄OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona (0.0027 g, 0.005515 mmoles, rendimiento de 4.152%) como un sólido blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 490.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.58-4.45 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

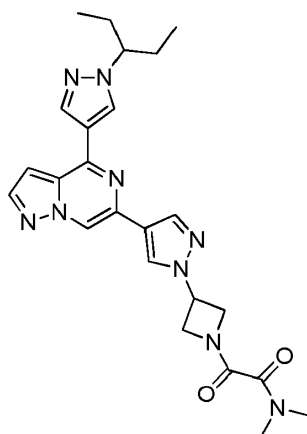
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 180.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
181		1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)azetidín-1-yl)-2-(pirrolidín-1-yl)etanona	Espectro de masas (apci) m/z = 488.3 (M+H)

Ejemplo 182 (no según la invención)

5

N,N-dimetil-2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)azetidín-1-yl)acetamida



10

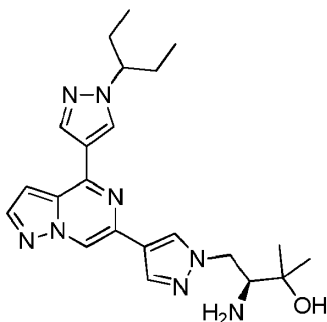
Se agitó 6-(1-(azetidín-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (48 mg, 0.13 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), y se añadieron ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (45 mg, 0.38 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (49 mg, 0.15 mmoles) y diisopropiltilamina (26.7 µl, 0.15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se repartió entre alcohol isopropílico al 5% en CH₂Cl₂ y NaOH 0,1 M con salmuera. La capa orgánica se lavó con una mezcla de ácido cítrico/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10 a 95% de CH₃CN en agua) para proporcionar N,N-dimetil-2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)azetidín-1-yl)acetamida (17 mg, rendimiento de 28%) como un vidrio incoloro. Espectro de masas (apci) m/z = 476.3 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.89 (ddd, J = 11.0, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 11.0, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

15

20

Ejemplo 183

(S)-3-amino-2-metil-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol



5

Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0.311 mmoles) y éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alanina (0.205 g, 0.622 mmoles) en DMF (1.6 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0.203 g, 0.622 mmoles), y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 70%/hexanos) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (100 mg, rendimiento de 62%) como una espuma blanca.

15

Etapa B: A una disolución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (0.095 g, 0.18 mmoles) en THF (0.91 ml, 0.18 mmoles) a 0°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (0.30 ml, 0.91 mmoles) (Et₂O 3,0M), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar (S)-(3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, rendimiento de 74%) como un sólido amarillo claro.

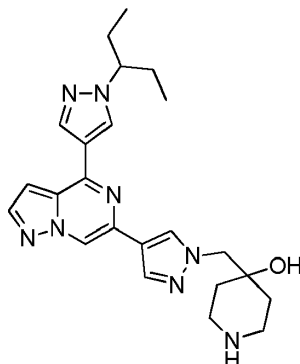
25

Etapa C: A una disolución de (S)-(3-hidroxi-3-metil-1-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (0.066 g, 0.13 mmoles) en EtOH (1.3 ml, 0.13 mmoles) y THF (1.3 ml, 0.13 mmoles) se le añadió ácido clorhídrico, disolución 5 a 6 N en 2-propanol (0.51 ml, 2.5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 3N (1 ml), y después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta que la mezcla de reacción fue básica. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5-8% con NH₄OH/CH₂Cl₂) para proporcionar (S)-3-amino-2-metil-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (44 mg, rendimiento de 82%) como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) m/z = 423.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 13.7, 3.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

35

Ejemplo 184

40 4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-4-ol

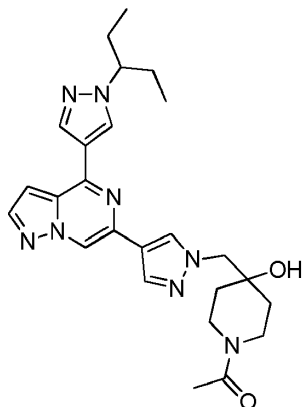


Etapa A: A una disolución agitada de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (80 mg, 0.249 mmoles) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió NaH (11.9 mg, 0.299 mmoles) (dispersión en aceite al 60%). Después de 10 minutos, se le añadió 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (69.0 mg, 0.324 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (1 ml), y después se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se aislaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 4-hidroxi-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, rendimiento de 50%) como un sólido amarillo.

Etapa B: A una disolución agitada de 4-hidroxi-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0.12 mmoles) en 1 ml de diclorometano a 0°C, en un matraz abierto, se le añadió TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se agitó durante 5 minutos en una mezcla de diclorometano (15 ml) y una disolución de carbonato de sodio al 20% (15 ml). Las fases orgánicas se aislaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente - gradiente de 0%-20%-50% de MeOH en CH₂Cl₂ con 2% de NH₄OH), y el producto se aisló y se concentró hasta sequedad. El gel de sílice se había disuelto en este disolvente de cromatografía con alto contenido de metanol. El producto bruto se filtró en primer lugar a través de papel con diclorometano y después a través de un filtro de membrana. Después de concentrar, se aisló 4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-4-ol (39 mg, rendimiento de 69%) como un sólido de color tostado. Espectro de masas (apci) m/z = 435.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.96 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.93 (dt, J = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 185

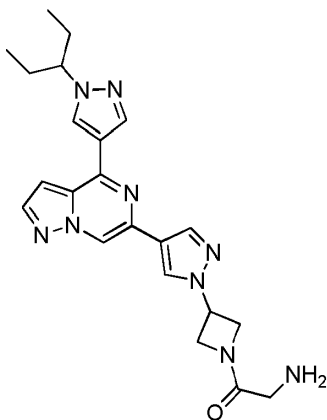
1-(4-hidroxi-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona



A una disolución agitada de 4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-4-ol (20 mg, 0.046 mmoles) en 460 µl de dioxano y 460 µl de carbonato sódico al 20% a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (4.9 µl, 0.069 mmoles). Después de 1 hora, se añadieron 3 equivalentes adicionales de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de metanol en CH₂Cl₂) para proporcionar 1-(4-hidroxi-4-((4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (5 mg, rendimiento de 21%). Espectro de masas (apci) m/z = 477.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Ejemplo 186

2-amino-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona



5

6-(1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (75 mg, 0.20 mmoles), Et₃N (83.3 μ l, 0.60 mmoles) y 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetato de 2,5-dioxopirrolidín-1-ilo (81.4 mg, 0.30 mmoles) se colocaron en CH₂Cl₂ (5 ml), y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se recogió en MeOH al 10% en CH₂Cl₂, y se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-14% de MeOH en CH₂Cl₂), seguido de fase inversa (5-60% de CH₃CN:agua con 0.1% de TFA) para proporcionar el producto como la sal de TFA. La sal de TFA se recogió en MeOH al 10% en CH₂Cl₂, y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar 2-amino-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona (20.8 mg, rendimiento de 24%). Espectro de masas (apci) m/z = 434.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.35 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

10

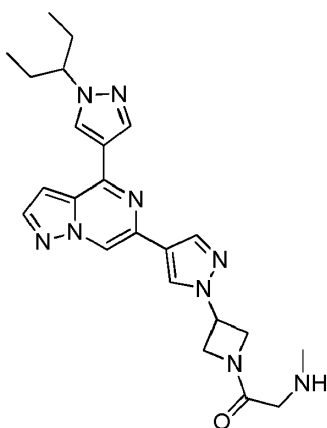
15

20

Ejemplo 187

2-(metilamino)-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona, sal de bis(2,2,2-trifluoroacetato)

25



30

35

EtapA: 6-(1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 0.16 mmoles), Et₃N (66 μ l, 0.48 mmoles) y 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetato de 2,5-dioxopirrolidín-1-ilo (65 mg, 0.24 mmoles) se colocaron en CH₂Cl₂ (3 ml), y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10-95% de CH₃CN en agua) para proporcionar (2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (65 mg, rendimiento de 76%).

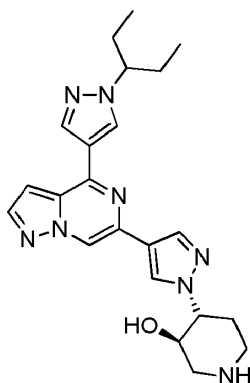
EtapA B: Se disolvió (2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)

azetidín-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (46 mg, 0.086 mmoles) en DMF (2 ml), y se añadió NaH al 60% (6.9 mg, 0.17 mmoles) y se agitó durante 2 horas. Se añadió Mel (5.9 µl, 0.095 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10-95% de CH₃CN en agua) para proporcionar metil(2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etil)-carbamato de terc-butilo (23 mg, rendimiento de 48.7%).

Etapa C: Se disolvió metil(2-oxo-2-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (22 mg, 0.040 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml), y se añadió TFA (0.6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se colocó a alto vacío para proporcionar de 2-(metilamino)-1-(3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)etanona, sal de bis(2,2,2-trifluoroacetato) (27 mg, rendimiento de 99%) como una espuma amarilla. Espectro de masas (apci) m/z = 448.2 (M+H).

Ejemplo 188

(3R,4R)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidín-3-ol

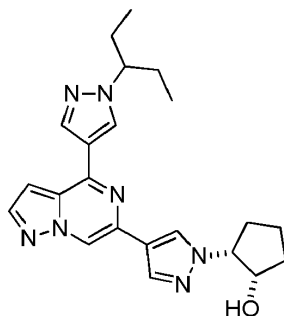


Etapa A: A una suspensión de 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.31 mmoles) en DMF (0.5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0.20 g, 0.62 mmoles) y (1R,6S)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (0.12 g, 0.62 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc/CH₂Cl₂) para permitir 2 manchas. Se determinó que la mancha superior era (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, rendimiento de 31%).

Etapa B: A una disolución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.050 g, 0.096 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (hasta una concentración final de 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se destiló azeotrópicamente con EtOAc hasta que se formó un sólido. El sólido se recogió para proporcionar (3R,4R)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidín-3-ol (0.034 g, 0.081 mmoles, rendimiento de 84%). Espectro de masas (apci) m/z = 421.2 (M+H). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (td, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 12.1, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.67 (td, J = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 12.1, 10.0, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 6H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Ejemplo 189

(1S,2R)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol



5

Etapa A: A una disolución agitada de trans-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (90 mg, 0.22 mmoles) en 2.2 ml de THF a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió ácido 4-nitrobenzoico (37 mg, 0.22 mmoles) y PPh₃ (58 mg, 0.22 mmoles). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (43 μ l, 0.22 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el material bruto se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-nitrobenzoato de 2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentilo como una mezcla racémica. El racemato se separó en una columna Chiral Tech OJ-H (4.6 mm x 250 mm, EtOH/hexanos 1:1, 1 ml/min): Pico A: 10.1 min. Asignado arbitrariamente como (1S,2R), y Pico B: 14.5 min. Asignado arbitrariamente como (1R,2S).

Etapa B: A una disolución agitada de 4-nitrobenzoato de (1S,2R)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentilo (26 mg, 0.0469 mmoles) [Pico A de la reacción anterior] en 1 ml de metanol a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió K₂CO₃ acuoso 2M (70.3 μ l, 0.141 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua con agitación. Las capas se separaron, y la capa orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1S,2R)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (Pico A) (17 mg, rendimiento de 85%) como un aceite transparente. Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

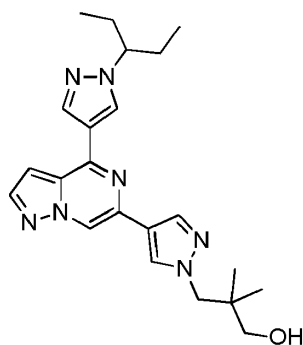
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 189.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
190	<p>("Pico B" aislado)</p>	(1R,2S)-2-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol	Espectro de masas (apci) m/z = 406.2 (M+H)

30

Ejemplo 191

2,2-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol



Etapa A: A una disolución de 4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)-6-(1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0.16 mmoles) y 2,2-dimetil-3-((metilsulfonil)oxi)propanoato de metilo (65 mg, 0.31 mmoles) en DMA (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (101 mg, 0.31 mmoles). La mezcla se agitó en un vial con tapón de rosca a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propanoato de metilo (42 mg, rendimiento de 62%) como una espuma blanca.

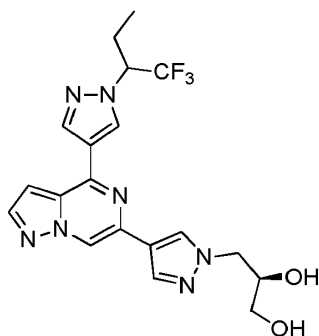
Etapa B: A una disolución de 2,2-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propanoato de metilo (42 mg, 0.10 mmoles) en metanol (1 ml) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2.65 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20% de acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar 2,2-dimetil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propan-1-ol (25.5 mg, rendimiento de 65%) en forma de vidrio incoloro. Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 191.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
192		(1-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)methyl)ciclopropil)metanol	Espectro de masas (apci) m/z = 406.3 (M+H)

Ejemplo 193

(2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-1H-pirazol-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)-1H-pirazol-1-yl)propano-1,2-diol



5 Etapa A: Una disolución de 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (250 mg, 0.67 mmol) y metanosulfonato de 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo (208 mg, 1.0 mmoles) en DMA (5 ml) se trató con carbonato de cesio (439 mg, 1.35 mmoles), y después se agitó durante la noche a 80°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se trató con 200 mg adicionales de metanosulfonato de 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, y se agitó a 80°C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina como una goma de color amarillo pálido.

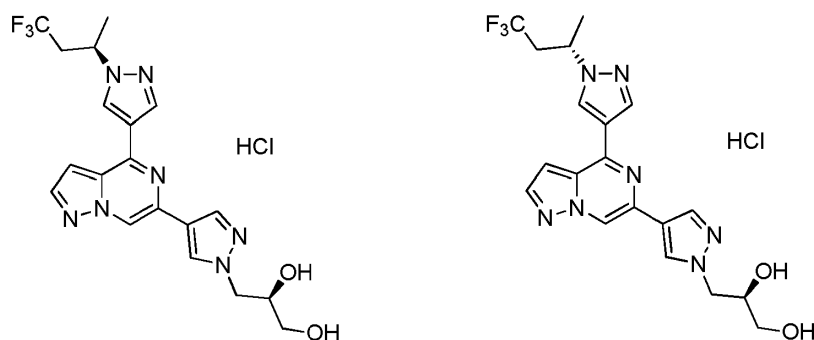
15 Etapa B: Se trató 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (29 mg, 0.06 mmoles) con TFA (1 ml), y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró, y después se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH IN. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (2.5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (12 mg, rendimiento de 55%) como un sólido blanco.

20 Etapa C: A una disolución de 6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (12 mg, 0.03 mmoles) en DMA (1 ml) se le añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (9 µl, 0.07 mmoles), seguido de carbonato de cesio (22 mg, 0.07 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió más (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (50 µl), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (8 mg, rendimiento de 50.6%) como un vidrio incoloro.

30 Etapa D: Se disolvió 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (8 mg, 0.02 mmoles) en alcohol isopropílico (1 ml), y se añadió HCl concentrado (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró y se repartió entre NaOH 2N y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar (2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (4.7 mg, rendimiento de 64%) como un sólido blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 436.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40 Ejemplos 194 y 195

Hidrocloruro de (R)-3-(4-(4-(1-(((R)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol e hidrocloruro de (R)-3-(4-(4-(1-(((S)-4,4,4-trifluorobutano-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



5 Etapa A: Una mezcla de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 0.159 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol (55.8 mg, 0.183 mmoles), Pd₂dba₃ (14.6 mg, 0.0159 mmoles), XPHOS (15.2 mg, 0.0319 mmoles) en K₂CO₃ 2M (239 μ l, 0.478 mmoles) y dioxano (797 μ l, 0.159 mmoles) se desgasificó con nitrógeno y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 10 rendimiento de 78.1%).

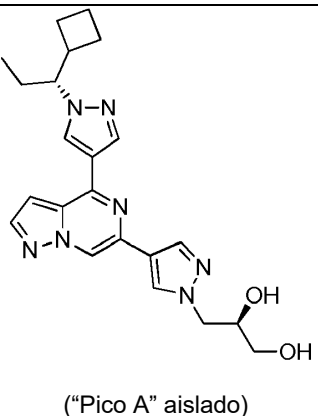
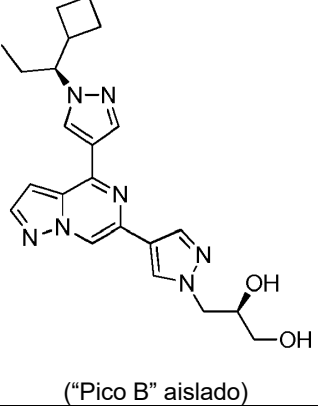
15 Etapa B: Una disolución de 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 0.12 mmoles) en TFA (1246 μ l, 0.12 mmoles). Se añadió ácido triflico (11 μ l, 0.12 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa C: Se disolvió 6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 0.166 mmoles) en DMF (0.8 ml), y se añadieron Cs₂CO₃ (108 mg, 0.332 mmoles) y (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (27.5 mg, 0.183 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazina como una mezcla diastereomérica.

25 Etapa D: La separación diastereomérica de la mezcla preparada en la Etapa C se logró mediante una columna Chiral Tech IA, eluyendo con 30% de EtOH en hexanos para proporcionar 2 picos: 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((R)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (primer pico que eluye) y 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (segundo pico que eluye). Se asignó 30 arbitrariamente la estereoquímica absoluta.

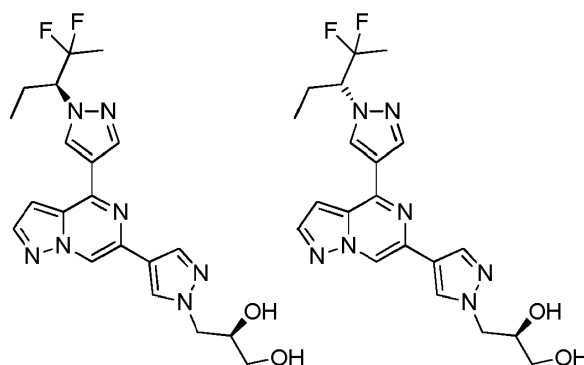
35 Etapa E: Los diastereómeros purificados aislados en la Etapa D se disolvieron por separado en MeOH (1 ml), y se trataron con 20 μ l de HCl concentrado durante 4 horas. Las disoluciones se concentraron para proporcionar sal de hidrocloreto de (R)-3-(4-(4-(1-((R)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico A) (6.2 mg, rendimiento de 65%); Espectro de masas (apci) m/z = 436.1 (M+H); y sal de hidrocloreto de (R)-3-(4-(4-(1-((S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico B) (5.5 mg, rendimiento de 72%). Espectro de masas (apci) m/z = 436.1 (M+H).

40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para los ejemplos 194 y 195.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
196	 <p>(“Pico A” aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-ciclobutilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)
197	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-ciclobutilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)

Ejemplos 198 y 199

- 5 (R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol y (R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



- 10 Etapa A: Una mezcla de hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (500 mg, 1.33 mmoles), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pentan-2-ona (481 mg, 1.73 mmoles), Pd₂dba₃ (122 mg, 0.133 mmoles), XPHOS (127 mg, 0.266 mmoles) en K₂CO₃ 2M (1993 µl, 3.99 mmoles) y dioxano (6645 µl, 1.33 mmoles) se desgaseó con nitrógeno, y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar
- 15 3-(4-(6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pentan-2-ona.

- 20 Etapa B: A una disolución de 3-(4-(6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)pentan-2-ona (350 mg, 0.768 mmoles) en CH₂Cl₂ (3842 µl, 0.768 mmoles) en una botella de teflón (50 ml) a 0°C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (305 µl, 2.31 mmoles), y la mezcla resultante se calentó hasta 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio de fondo redondo, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(1-(2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (300 mg, rendimiento de 82%).

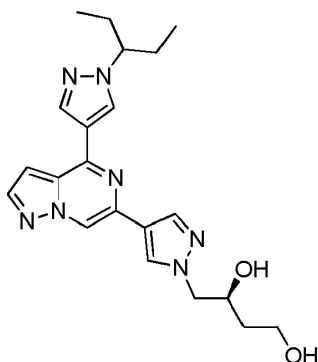
Etapa C: Se calentó 4-(1-(2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (60 mg, 0.125 mmoles) en TFA (2 ml) con ácido trifluorometanosulfónico (100 μ l) a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D: Una suspensión de 4-(1-(2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0.140 mmoles), (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (28.7 μ l, 0.210 mmoles), Cs₂CO₃ (137 mg, 0.420 mmoles) en DMF (0.7 ml) se calentó hasta 60°C durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar (2R)-3-(4-(4-(1-(2,2-difluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (22 mg, rendimiento de 36%) como una mezcla diastereomérica.

Etapa E: Los diastereoisómeros preparados en la Etapa D se separaron mediante cromatografía quiral (columna Chiral Tech IA, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 25% de EtOH en hexanos, 1 ml/min). La quiralidad absoluta de los compuestos aislados se asignó arbitrariamente. Pico A: 7 mg; tiempo de retención = 16.7 min; Espectro de masas (apci) m/z = 432.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.17 (pentete, J = 4.9 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Pico B: 6 mg; tiempo de retención = 18.1 min de tiempo de retención; Espectro de masas (apci) m/z = 432.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (pentete, J = 4.7 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 200

(S)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol



Etapa A: A la 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina sólida (0.40 g, 1.2 mmoles) y Cs₂CO₃ (0.81 g, 2.5 mmoles) se le añadió DMF (5 ml), seguido de 4-(clorometil)-1,3-dioxano (0.34 g, 2.5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-((1,3-dioxan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 0.95 mmoles, rendimiento de 76%).

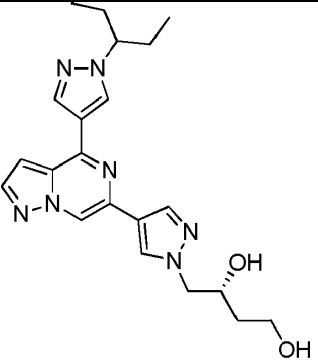
Etapa B: A 6-(1-((1,3-dioxan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.4 g, 0.9 mmoles) se le añadió HCl 5M en alcohol isopropílico, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH IN. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El material se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) y se precipitó en CH₃CN para proporcionar 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol (0.2 g, 0.5 mmoles, rendimiento de 51%).

Etapa C: A una disolución de 4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol (0.187 g, 0.457 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió 1H-imidazol (0.124 g, 1.83 mmoles) y terc-butilclorodimetilsilano (0.206 g, 1.37 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl IN, con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío. El material se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar 6-(1-(2,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)butil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.157 mmoles, rendimiento de 34.3%) como una mezcla enantiomérica.

Etapa D: Los enantiómeros preparados en la Etapa C se separaron mediante cromatografía quiral (columna Chiral Tech AS-H, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 15% de EtOH en hexanos, 1 ml/min). Pico A, tiempo de retención de 5.6 min. Pico B, tiempo de retención de 6.9 min. El Pico A se asignó arbitrariamente como (S)-6-(1-(2,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)butil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina.

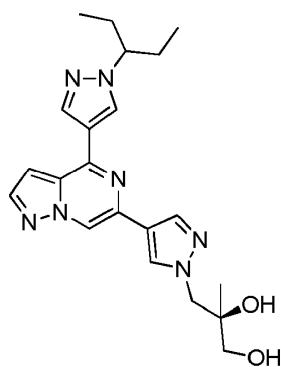
Etapa E: A (S)-6-(1-(2,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)butil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.010 g, 0.016 mmoles) se le añadió HCl 5M en alcohol isopropílico, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua básica. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar (S)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol (Pico A) (0.0041 g, 0.010 mmoles, rendimiento de 64%). Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.31 (dd, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 200.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
201	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(R)-4-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)butano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)

Ejemplo 202

(R)-2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol

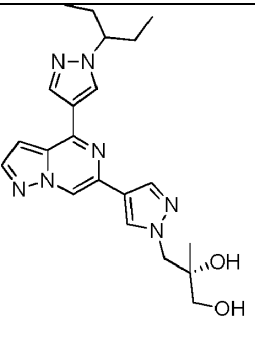


Etapa A: 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (250 mg, 0.778 mmoles), Cs₂CO₃ (760 mg, 2.33 mmoles) y metanosulfonato de (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (174 mg, 0.778 mmoles) se colocaron en DMF (8 ml), y se calentaron hasta 70°C durante 18 horas. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (0-60 de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (325 mg, 0.723 mmoles, rendimiento de 92.9%) como una mezcla isomérica.

Etapa B: 4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (325 mg, 0.723 mmoles) se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiral Tech IA (4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros), eluyendo con 20% de EtOH:80% de hexanos a 1 ml/min. Pico A (14.9 min), asignado arbitrariamente como el isómero R; y Pico B (20.9 min), asignado arbitrariamente como el isómero S.

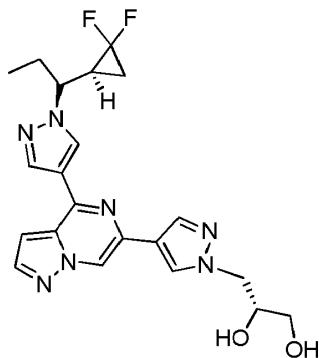
Etapa C: A una disolución de (R)-4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (107 mg, 0.238 mmoles) [Pico A de la etapa anterior] en 5 ml de alcohol isopropílico se le añadió 6 gotas de HCl, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se recogió en CH₂Cl₂. Se añadió bicarbonato saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-9% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico A) (73.9 mg, 0.180 mmoles, rendimiento de 75.8%). Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 202.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
203	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(S)-2-metil-3-(4-(4-(1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 410.2 (M+H)

Ejemplo 204

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



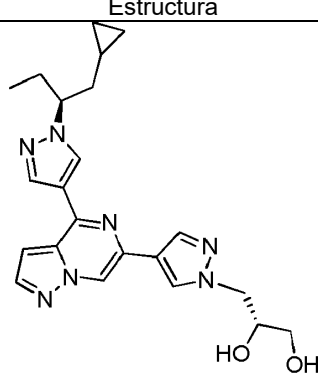
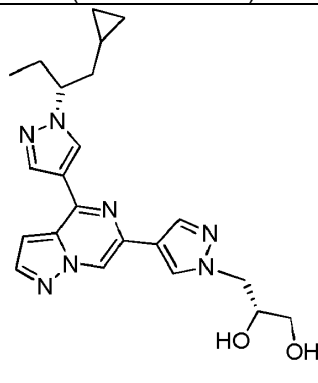
Etapa A: un tubo de presión equipado con una barra de agitación se cargó con 4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.100 g, 0.455 mmoles) y 3 ml de dioxano. A esto se añadió 1-(1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.284 g, 0.911 mmoles, 2 ml en dioxano), Pd₂dba₃ (0.0417 g, 0.0455 mmoles), XPhos (0.0868 g, 0.182 mmoles) y K₂CO₃ (0.911 ml, 1.82 mmoles, 2M). El tubo se selló y se calentó hasta 100°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc, y se filtró a través de papel de filtro GF/F. El filtrado se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 4-(1-(1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (52 mg, rendimiento de 31%) como un sólido de color tostado.

Etapa B: Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-(1-(1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.052 g, 0.141 mmoles), 2 ml de DMA y carbonato de cesio (0.138 g, 0.422 mmoles). A esto se añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.042 g, 0.282 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 35 mg del producto como una mezcla diastereomérica.

Etapa C: Los diastereómeros preparados en la Etapa B se separaron mediante cromatografía quiral (Chiral Tech OJ-H, 2.1 cm x 250 mm, 20% de EtOH en hexanos, 24 ml/min) para proporcionar 2 picos, a los que se les asignó quiralidad arbitrariamente. Pico A (tiempo de retención = 16 min), asignado arbitrariamente como 4-(1-((1R)-1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina; y Pico B (tiempo de retención = 20 min), asignado arbitrariamente como 4-(1-((1R)-1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina.

Etapa X: Un tubo de reacción de microondas se cargó con 4-(1-((1R)-1-(2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.012 mg, 0.025 mmoles) [Pico A de la etapa anterior] y alcohol isopropílico (1 ml). A esto se añadió un par de gotas de HCl concentrado. El tubo se selló, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material bruto se recogió en 25% de alcohol isopropílico/CH₂Cl₂ y K₂CO₃ acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con 25% de alcohol isopropílico/CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-difluorociclopropil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico A") (7 mg, rendimiento de 64%) como un sólido. Espectro de masas (apci) m/z = 444.2 (M+H). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.38-2.13 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

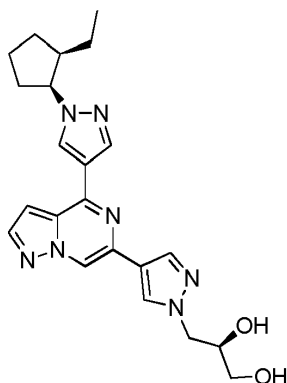
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 204.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
205	 <p>("Pico A" aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-ciclopropilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)
206	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 422.2 (M+H)

Ejemplo 207

(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol

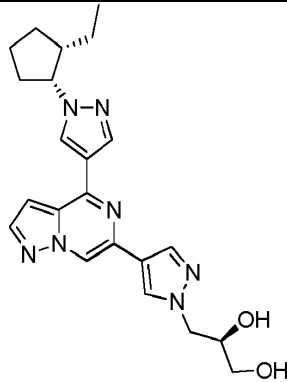
30



- 5 Etapa A: En 8 ml de DMF se combinaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.72 g, 8.84 mmoles), metanosulfonato de 1-ciclobutilpropilo (1.7 g, 8.84 mmoles), y Cs₂CO₃ (3.02 g, 9.28 mmoles), y la mezcla de reacción se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el recipiente y calentarlo hasta 100°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato: agua 1:1 y con salmuera, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 3% de acetona en
- 10 CH₂Cl₂ para proporcionar una mezcla inseparable de 1-(1-ciclobutilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-(trans-2-etilciclopentil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.353 g, rendimiento de 14%).
- 15 Etapa B: En 5 ml de THF se combinó la mezcla de 1-(1-ciclobutilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-(trans-2-etilciclopentil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.353 g, 1.22 mmoles). Se añadieron hidrocloreto de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.458 g, 1.22 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0.0557 g, 0.0608 mmoles) y XPhos (0.116 g, 0.243 mmoles), y la mezcla de reacción se roció con argón durante 2 minutos. Se añadió K₂CO₃ (2.43 ml, 4.87 mmoles), y la mezcla de reacción se roció durante otros 3 minutos antes de sellar el recipiente y calentarlo hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y 10 ml de agua, y la capa orgánica se recogió y se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20% de acetona en CH₂Cl₂), seguido de cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 95% de CH₃CN en agua) para proporcionar
- 20 4-(1-(2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.150 g, 0.321 mmoles, rendimiento de 26.4%).
- 25 Etapa C: Se disolvió 4-(1-(2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.150 g, 0.321 mmoles) en 1 ml de TFA, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en NaOH 1M, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminaron a presión reducida para proporcionar 4-(1-(2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo
- 30 [1,5-a]pirazina como una mezcla racémica.
- 35 Etapa D: La mezcla racémica preparada en la Etapa C se purificó mediante cromatografía quiral (Chiral Tech OD-H, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 10% de EtOH en hexanos, 1 ml/min) para proporcionar dos picos que se asignaron arbitrariamente. Pico A (tiempo de retención = 14.4 min): 4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina, y Pico B (tiempo de retención = 17.1 min): 4-(1-((1R,2S)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina
- 40 Etapa E: A una disolución de 4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (7 mg, 0.02 mmoles) en DMA (0.5 ml) se le añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (14 µl, 0.10 mmoles), seguido de carbonato de cesio (13 mg, 0.04 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 70°C en un vial con tapón de rosca sellado. La mezcla se repartió entre agua (5 ml) y EtOAc (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, después se secaron sobre
- 45 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina como un vidrio incoloro.
- 50 Etapa F: Se disolvió 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (9 mg, 0.02 mmoles) en alcohol isopropílico (1 ml), y se añadió HCl concentrado (1 gota). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se concentró, y el residuo se repartió entre NaOH 2N y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (2-5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo

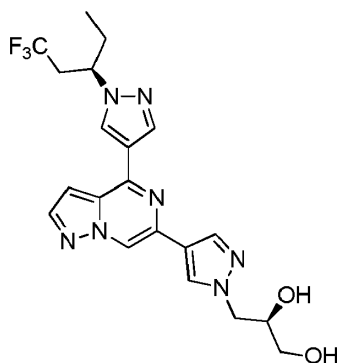
5 [1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico A) (3.8 mg, rendimiento de 46%) como un sólido blanco. Espectro de masas (apci) $m/z = 422.2$ (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.83-1.57 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 207.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
208	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2S)-2-etilciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) $m/z = 422.2$ (M+H)

10 Ejemplo 209

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



15

Etapa A: Una mezcla de hidrocloreuro de 4-cloro-6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.322 g, 0.855 mmoles), 4-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol (0.272 g, 0.855 mmoles), Pd_2dba_3 (0.0783 g, 0.0855 mmoles), XPhos (0.0815 g, 0.171 mmoles) en K_2CO_3 2M (1.28 ml, 2.56 mmoles) y dioxano (4.27 ml, 0.855 mmoles) se desgasificó con nitrógeno, y se calentó hasta 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (339 mg, rendimiento de 80%).

25

Etapa B: Una disolución de 6-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (339 mg, 0.684 mmoles) en TFA (6842 μl , 0.684 mmoles) se calentó a 80°C durante 30 minutos. Se añadió ácido triflórico (60.8 μl , 0.684 mmoles), y la reacción se calentó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina bruta, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

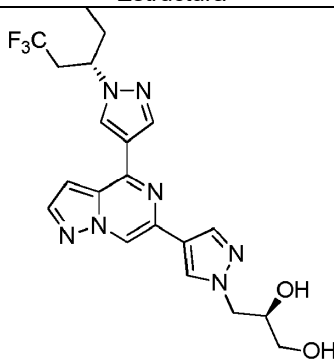
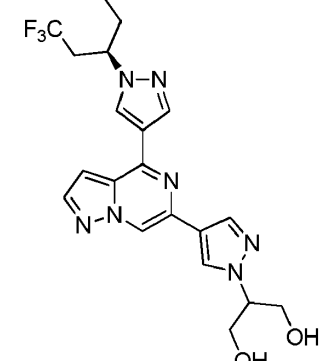
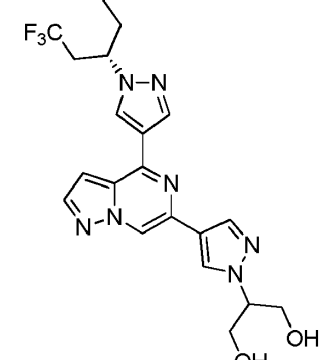
Etapa C: Una suspensión de 6-(1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (300 mg, 0.799 mmoles), (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (120 μl , 0.879 mmoles), Cs_2CO_3 (521 mg, 1.60 mmoles) en DMF (3996 μl , 0.799 mmoles) se calentó a 60°C durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y después se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró

35

para proporcionar 6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina como una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna Chiral Tech IA, 4.6 mm x 250 mm, 5 micrómetros, 15% de EtOH en hexanos, 1 ml/min) para proporcionar el Pico A (tiempo de retención = 21.5 min), asignado arbitrariamente como estereoquímica R; y Pico B (tiempo de retención = 24.3 min), asignado arbitrariamente como estereoquímica S.

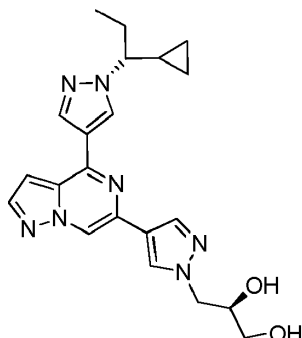
Etapa D: Una disolución de 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (42 mg, 0.086 mmoles) [Pico A de la etapa anterior] y HCl concentrado (3 gotas) en metanol se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 95% de CH₃CN en agua) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-((R)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico A) (33 mg, rendimiento de 86%). Espectro de masas (apci) m/z = 450.2 (M+H). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 209.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
210	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 450.2 (M+H)
211	 <p>(“Pico A” aislado)</p>	(R)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 450.2 (M+H)
212	 <p>(“Pico B” aislado)</p>	(S)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-trifluoropentan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 450.2 (M+H)

Ejemplo 213

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



5

Etapa A: En 80 ml de THF se combinaron 4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (6.5 g, 30 mmoles), 1-(1-ciclopropilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12 g, 44 mmoles), dicitohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (2.8 g, 5.9 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (1.4 g, 1.5 mmoles). La mezcla de reacción se roció con argón durante 3 minutos. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de potasio (44 ml, 89 mmoles) con una jeringa, y la mezcla de reacción se roció durante otros 5 minutos antes de sellar el recipiente y calentarlo hasta 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica se hizo pasar sobre un lecho de Celite®:MgSO₄ 1:1, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite espeso. Este aceite se trituró con 10 volúmenes de CH₂Cl₂ (65 ml), y los sólidos resultantes se lavaron con CH₂Cl₂ (30 ml). El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (15-30% de acetona en CH₂Cl₂) para proporcionar una mezcla racémica de 4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (4.9 g, 13 mmoles, rendimiento de 45%) como una espuma de color amarillo claro.

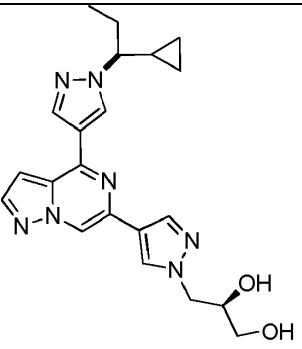
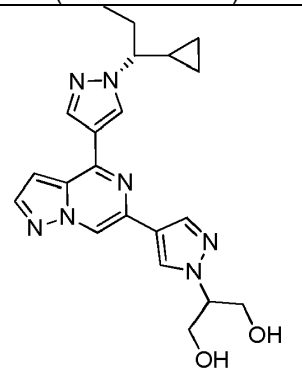
Etapa B: La mezcla racémica preparada en la Etapa A se separó mediante cromatografía SFC quirral (columna IA, 2.0 x 25 cm, 20% de MeOH (0.1% de DEA) en CO₂, 100 bares, 70 ml/min) para proporcionar 2 compuestos. Pico A: (S)-4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina: tiempo de retención 5.2 min. Pico B: (R)-4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina, tiempo de retención 6.1 min. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Etapa C: A una disolución de (R)-4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.1 g, 3.3 mmoles) en DMF (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (2.2 g, 6.6 mmoles) y (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.90 ml, 6.6 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc/CH₂Cl₂ como eluyente) para proporcionar 4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.1 g, 2.5 mmoles, rendimiento de 74%).

Etapa D: A una disolución de 4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (1.1 g, 2.5 mmoles) en alcohol isopropílico (20 ml) se le añadieron 5 gotas de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre agua básica y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH/EtOAc) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (Pico B) (0.79 g, 1.9 mmoles, rendimiento de 79%). Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.51 (td, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (m, 1H), 0.46-0.30 (m, 3H).

45

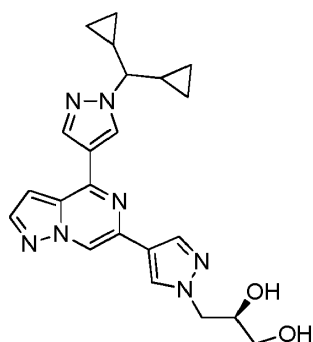
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 213.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
214	 <p>("Pico A" aislado)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H)
215	 <p>("Pico B" aislado)</p>	(R)-2-(4-(4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,3-diol	Espectro de masas (apci) m/z = 408.2 (M+H)

Ejemplo 216

5

(R)-3-(4-(4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



10 Etapa A: A una disolución de 1-(d ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.3 g, 4.6 mmoles) en THF (40 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (7.6 ml, 11 mmoles) y 4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.5 g, 2.3 mmoles), y la reacción la mezcla se purgó con N₂ durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 100 mg de cada uno de Pd₂(dba)₃ y XPhos, y la mezcla de reacción se calentó hasta 83°C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y agua,

15 se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirazina.

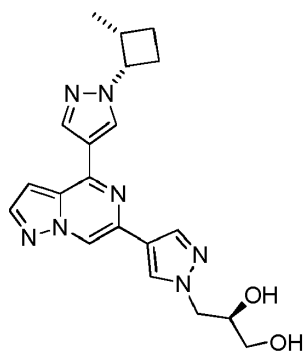
20 Etapa B: A una disolución de 4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.10 g, 0.29 mmoles) en DMF (4 ml) se le añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0.087 g, 0.58 mmoles) y Cs₂CO₃ (0.19 g, 0.58 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar

(R)-4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.05 g, 0.11 mmoles, rendimiento de 38%)

Etapa C: A una disolución de (R)-4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.050 g, 0.109 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadió HCl concentrado (3 gotas), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 1N. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-(d ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (0.0193 g, 0.0460 mmoles, rendimiento de 42.3%). Espectro de masas (apci) m/z = 420.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.198 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.16 (pentete, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.53-0.39 (m, 4H).

Ejemplo 217

(R)-3-(4-(4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol



Etapa A: A una disolución agitada de 1-(cis-2-metilciclobutil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (91 mg, 0.35 mmoles) en 1 ml de dioxano en un vial de reacción tapado se le añadió 4-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (76 mg, 0.35 mmoles), 2-(d iclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (17 mg, 0.035 mmoles) y K₂CO₃ acuoso 2M (347 µl, 0.69 mmoles). La mezcla de reacción se roció con argón durante 5 minutos, y después se añadió Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.017 mmoles). El vial se tapó y se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se aislaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-75% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (17 mg, rendimiento de 15%) como un sólido amarillo.

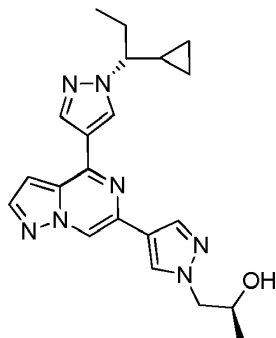
Etapa B: A una disolución agitada de 4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (17 mg, 0.05323 mmoles) en 400 µl de DMF a temperatura ambiente en un vial de reacción tapado se le añadió Cs₂CO₃ puro (34.69 mg, 0.1065 mmoles) como un sólido, seguido de (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (14.54 µl, 0.1065 mmoles). La mezcla de reacción se tapó y se calentó hasta 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se aislaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (11 mg, rendimiento de 47%).

Etapa C: A una suspensión agitada de 6-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (11 mg, 0.025 mmoles) en 500 µl de alcohol isopropílico en un matraz tapado a temperatura ambiente se le añadió HCl (10 µl, 0.051 mmoles, 5M en alcohol isopropílico). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se secó bajo una corriente de nitrógeno, y después se agitó en una mezcla de diclorometano (10 ml) y una disolución de carbonato de sodio al 20% (10 ml). Después de 5 minutos, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-10% de metanol en CH₂Cl₂) para proporcionar (R)-3-(4-(4-(1-(cis-2-metilciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (4 mg, rendimiento de 37%) como una espuma blanca. Espectro de masas (apci) m/z = 394.2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz,

1H), 5.01 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.17 (pentete, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.18 (dq, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 218

(S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



10 Etapa A: A una disolución de (R)-4-(1-(1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.15 g, 0.45 mmoles) [Pico B de cromatografía quiral en el ejemplo 285; quiralidad asignada arbitrariamente] en THF (4 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (0.036 g, 0.90 mmoles), seguido de

15 (S)-2-metiloxirano (0.052 g, 0.90 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 -> 100% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar (S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol bruto (0.1 g, rendimiento de 55%).

20 Etapa B: A una disolución de (S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo (0.1 g, 0.3 mmoles) en CH_2Cl_2 se le añadió 1H-imidazol (0.03 g, 0.5 mmoles) y terc-butilclorodimetilsilano (0.08 g, 0.5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl (1N), con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar

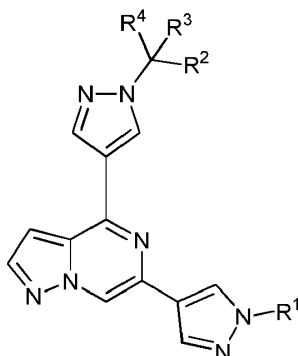
25 6-(1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.50 g, rendimiento de 39%).

30 Etapa C: A una disolución de 6-(1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (0.050 g, 0.099 mmoles) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadieron 4 gotas de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 0,1 M. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-5% de MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar

35 (S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (0.015 g, 0.038 mmoles, rendimiento de 39%). Espectro de masas (apci) $m/z = 392.2$ (M+H). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.62-0.54 (m, 1H), 0.46-0.34 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general I



I

o estereoisómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10 R^1 es hidroxialquilo(C1-6), $\text{HOCH}_2(\text{ciclopropilidino})\text{CH}_2-$, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H_2N hidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3) NH hidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3) $_2\text{N}$ hidroxialquilo(C3-6), H_2N (alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m-$, hetCyc^1 , $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2-$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, hetCyc^{3a} alquilo(C1-3), hetCyc^{3b} hidroxialquilo(C2-3), $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ alquilo(C2-3), (alquilo de C1-3) $_2\text{NSO}_2$ alquilo(C2-3), hetCyc^4 , alquilo(C1-6) o CH_3SO_2 alquilo(C1-6);

15 Cyc^1 es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO , HOCH_2- , alquilo(C1-3), $\text{H}_2\text{NHC}(=\text{O})-$, (alquilo de C1-3) $_2\text{NC}(=\text{O})-$, y $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-$;

20 m es 0 o 1;

25 hetCyc^1 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de entre N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO_2 , en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH , (alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})-$, (alquilo de C1-3) SO_2- , (alquilo de C1-3) $\text{NHC}(=\text{O})-$ y $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;

30 hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO_2 ;

35 R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

40 hetCyc^{3a} y hetCyc^{3b} son independientemente un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH , alcoxi(C1-4), HOCH_2- , (alquilo de C1-3) $\text{C}(=\text{O})-$ y oxo;

45 R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3) SO_2- , hetCyc^a , o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH_2- ;

50 hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre oxo y alquilo(C1-3);

hetCyc^4 es azetidino sustituido con $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})-$ o $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-$;

Y es $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2-$, Cyc^2 , hidroxialquilo(C1-3), (alquilo de C1-3) $_2\text{NC}(=\text{O})-$, alquilo(C1-3) SO_2- o alquilo(C1-3);

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH;

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH;

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo, y

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6), o

R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6), o

R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidin)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-, hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dNalquilo(C2-3), (alquilo de C1-3)₂NSO₂alquilo(C2-3) o hetCyc⁴;

Cyc¹ es un cicloalquilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en HO, HOCH₂-, alquilo(C1-3), H₂NHC(=O)-, (alquilo de C1-3)₂NC(=O)- y HOCH₂CH₂NHC(=O)-;

m es 0 o 1;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un heteroátomo anular seleccionado de entre N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a SO₂, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en OH, (alquilo de C1-3)C(=O)-, (alquilo de C1-3)SO₂-, (alquilo de C1-3)NHC(=O)- y H₂NCH₂C(=O)-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de S anular, en el que el S está oxidado a SO₂;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(C1-3), o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros que presenta opcionalmente un átomo de oxígeno anular;

hetCyc^{3a} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi(C1-4), HOCH₂-, (alquilo de C1-3)C(=O)- y oxo;

R^c es H o alquilo(C1-3);

R^d es alquilo(C1-3), (alquilo de C1-3)SO₂-, hetCyc^a, o cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con HOCH₂-;

hetCyc^a es un anillo azacíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre oxo y alquilo(C1-3);

hetCyc⁴ es azetidino sustituido con ((CH₃)₂N)₂P(=O)- o Y-C(=O)-;

Y es R^eR^fN(CH₂)_n-, hetCyc^bCH₂-, Cyc², hidroxi(alquilo de C1-3) o (alquilo de C1-3)₂NC(=O)-;

n es 0 o 1;

R^e y R^f son independientemente H o alquilo(C1-3);

hetCyc^b es un anillo azacíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con OH;

Cyc² es un cicloalquilo(C3-6) opcionalmente sustituido con OH; y

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidino)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6), H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6), Cyc¹(CH₂)_m-, hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}alquilo(C1-3), hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3), R^cR^dN(alquilo de C2-3)-, (alquilo de C1-3)₂NSO₂(alquilo de C2-3)- o hetCyc⁴.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidroxialquilo(C1-6), HOCH₂(ciclopropilidino)CH₂-, (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6), dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o H₂N(alcoxi de C1-4)alquilo(C3-6).

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es dihidroxialquilo(C2-6), H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6) o (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6).

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es dihidroxialquilo(C2-6).

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es H₂Nhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6) o (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6).

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

R² es alquilo(C1-6), trifluoroalquilo(C1-6), difluoroalquilo(C1-6), fluoroalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), cicloalquilo(C3-6) (opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos), cicloalquilo(C3-6)CH₂-, HOC(=O)- o fenilo;

R³ es alquilo(C1-6) o cicloalquilo(C3-6); y

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que:

R² es alquilo(C1-6);

R³ es alquilo(C1-6); y

R⁴ es hidrógeno.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre OH, alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6); y

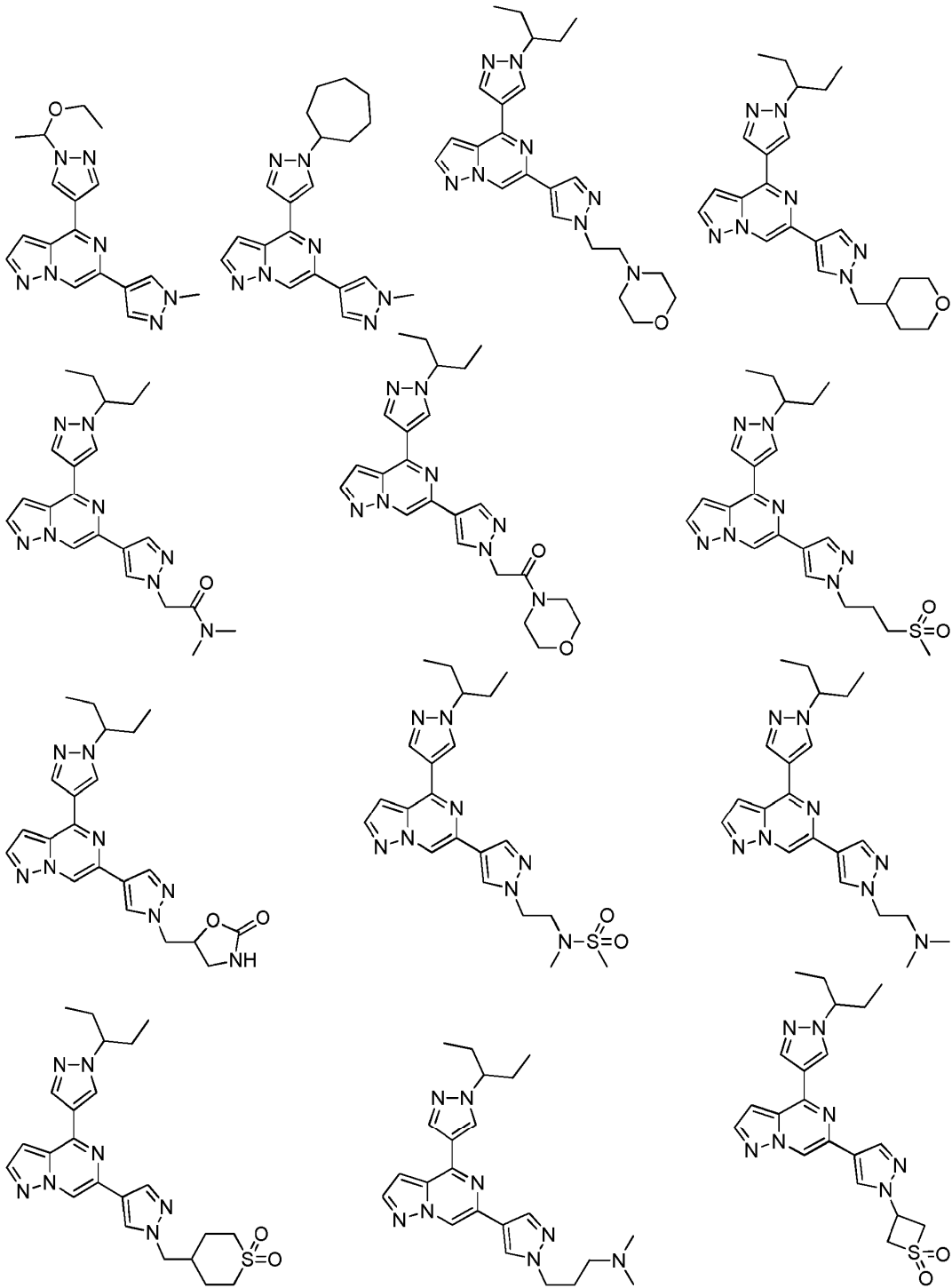
R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

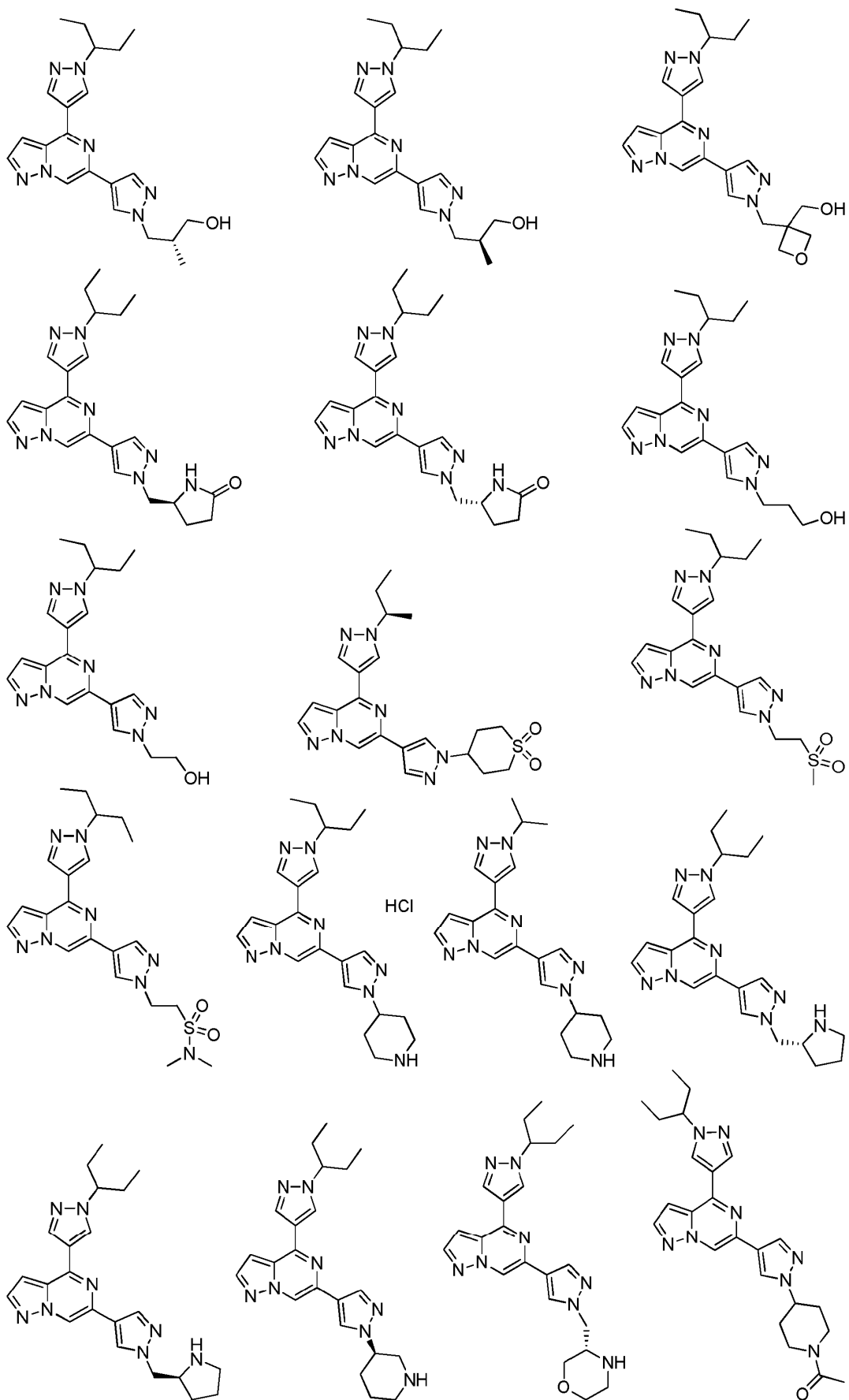
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

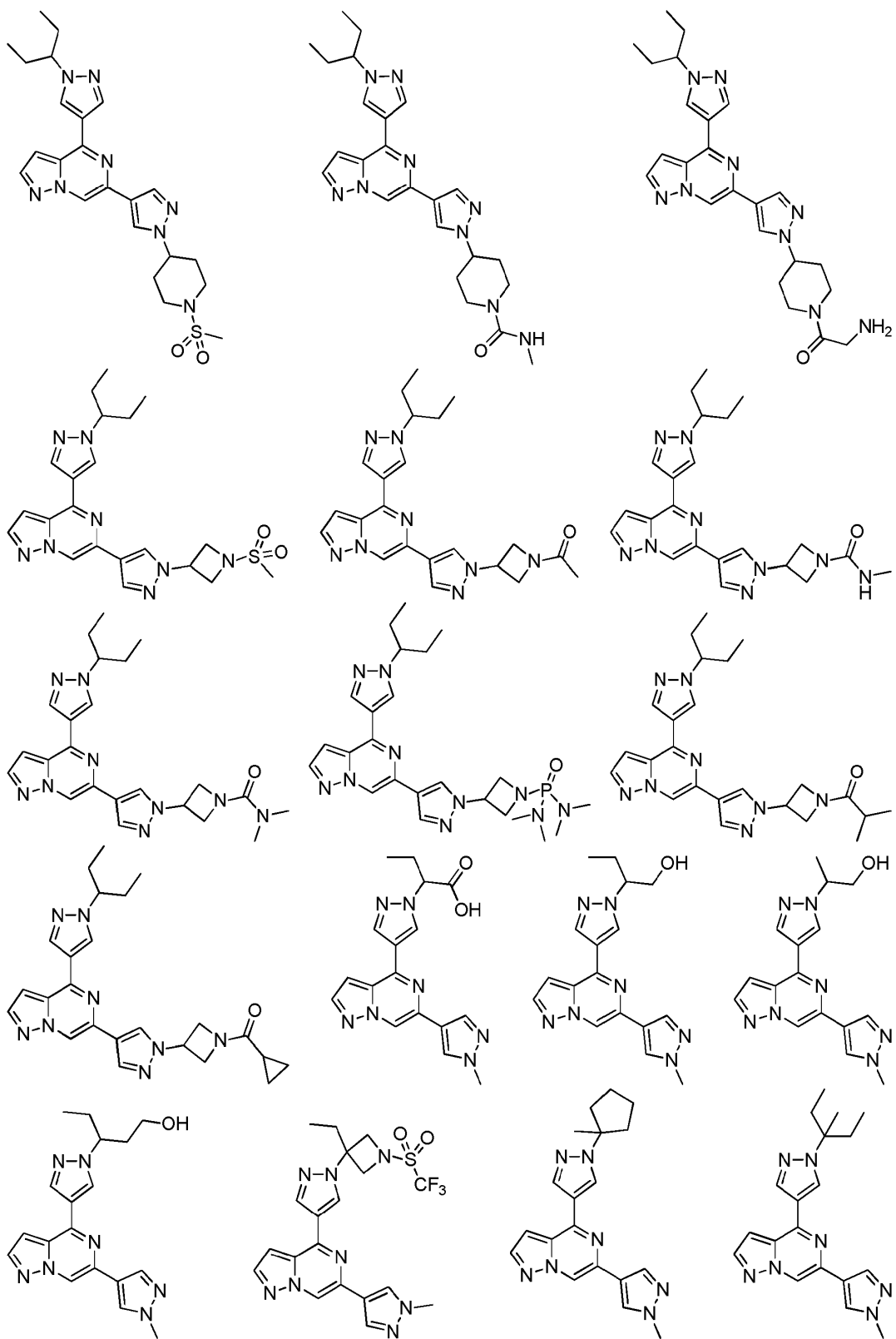
R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo azacíclico saturado de 4 miembros sustituido con SO₂CF₃; y

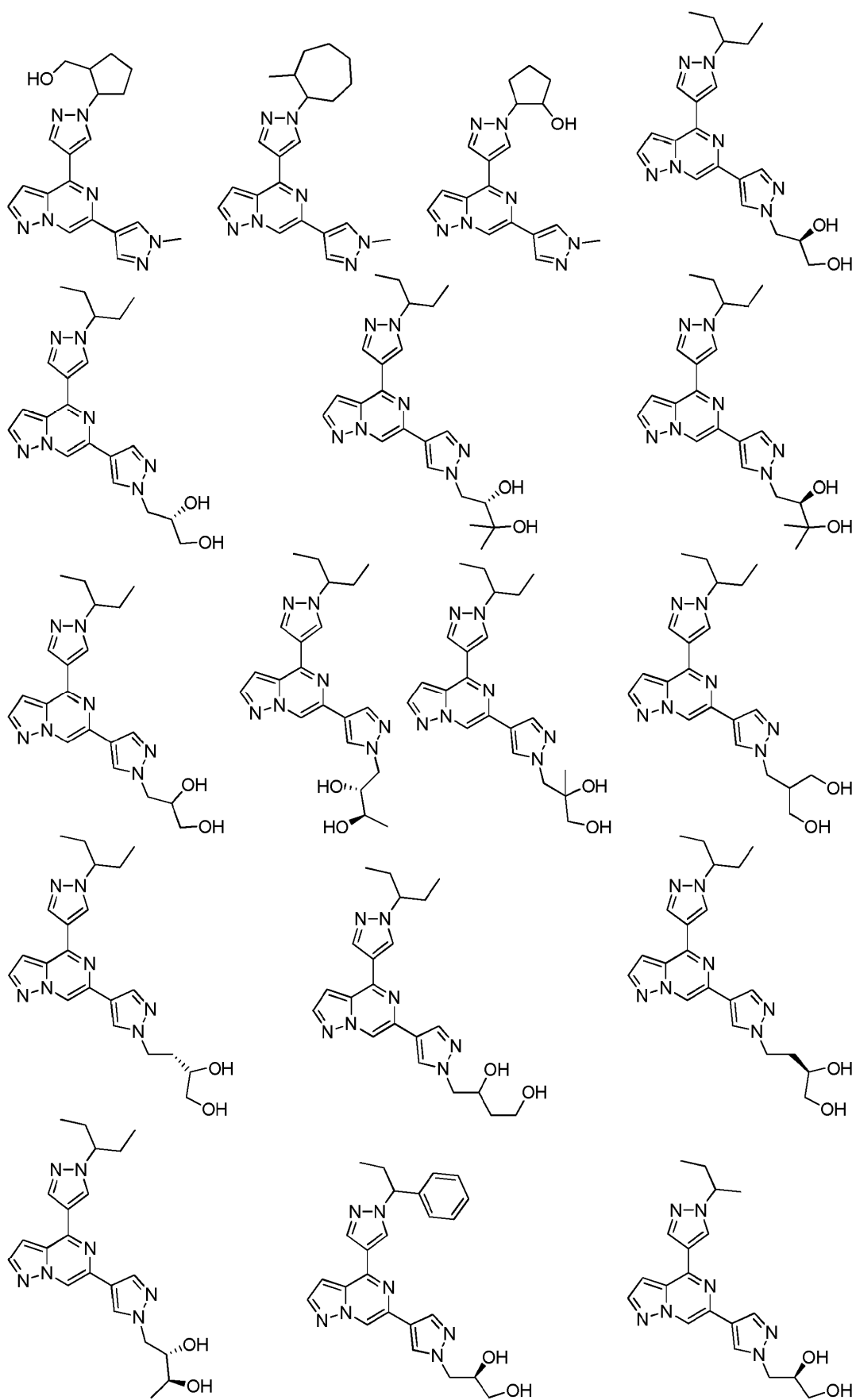
R⁴ es hidrógeno o alquilo(C1-6).

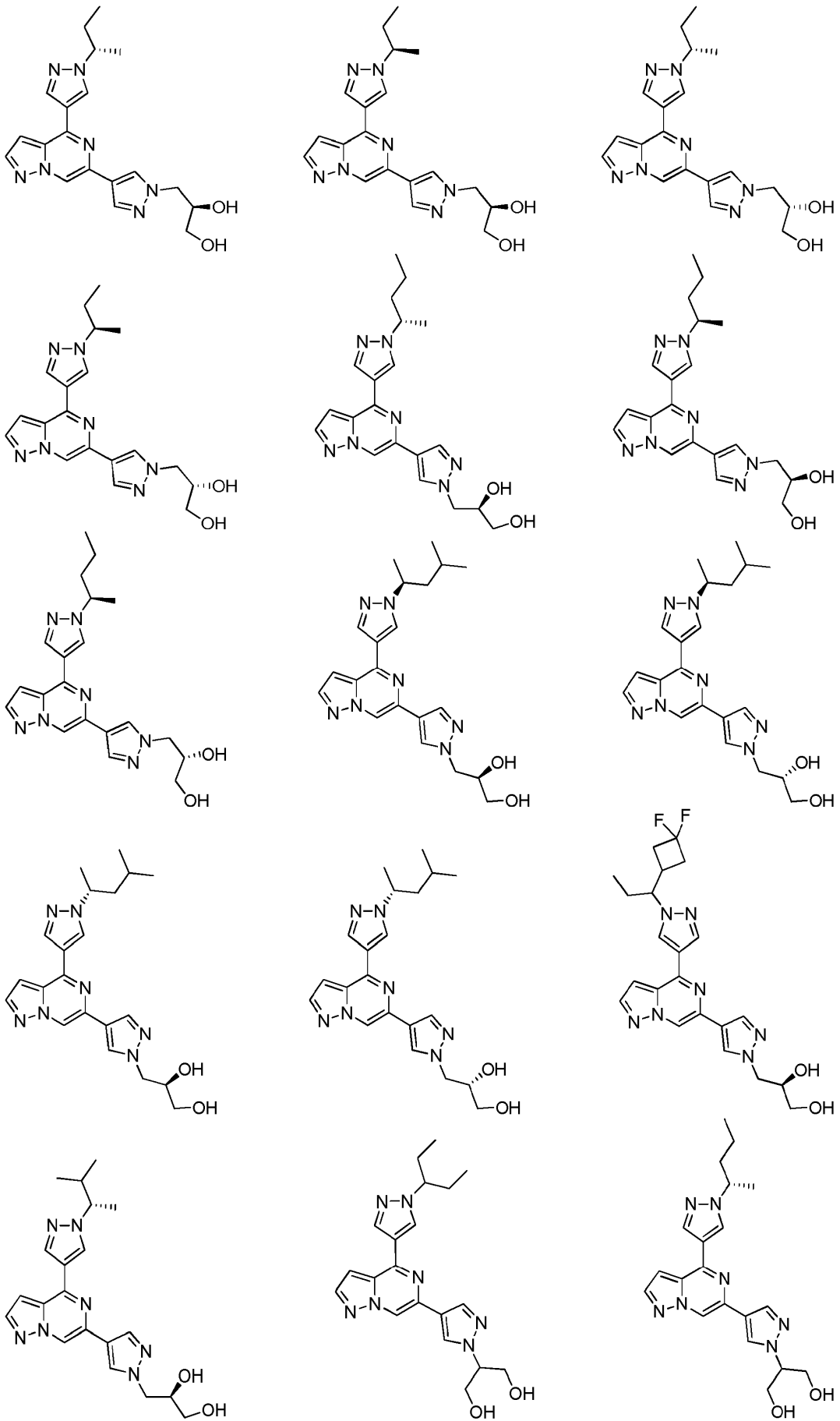
12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre

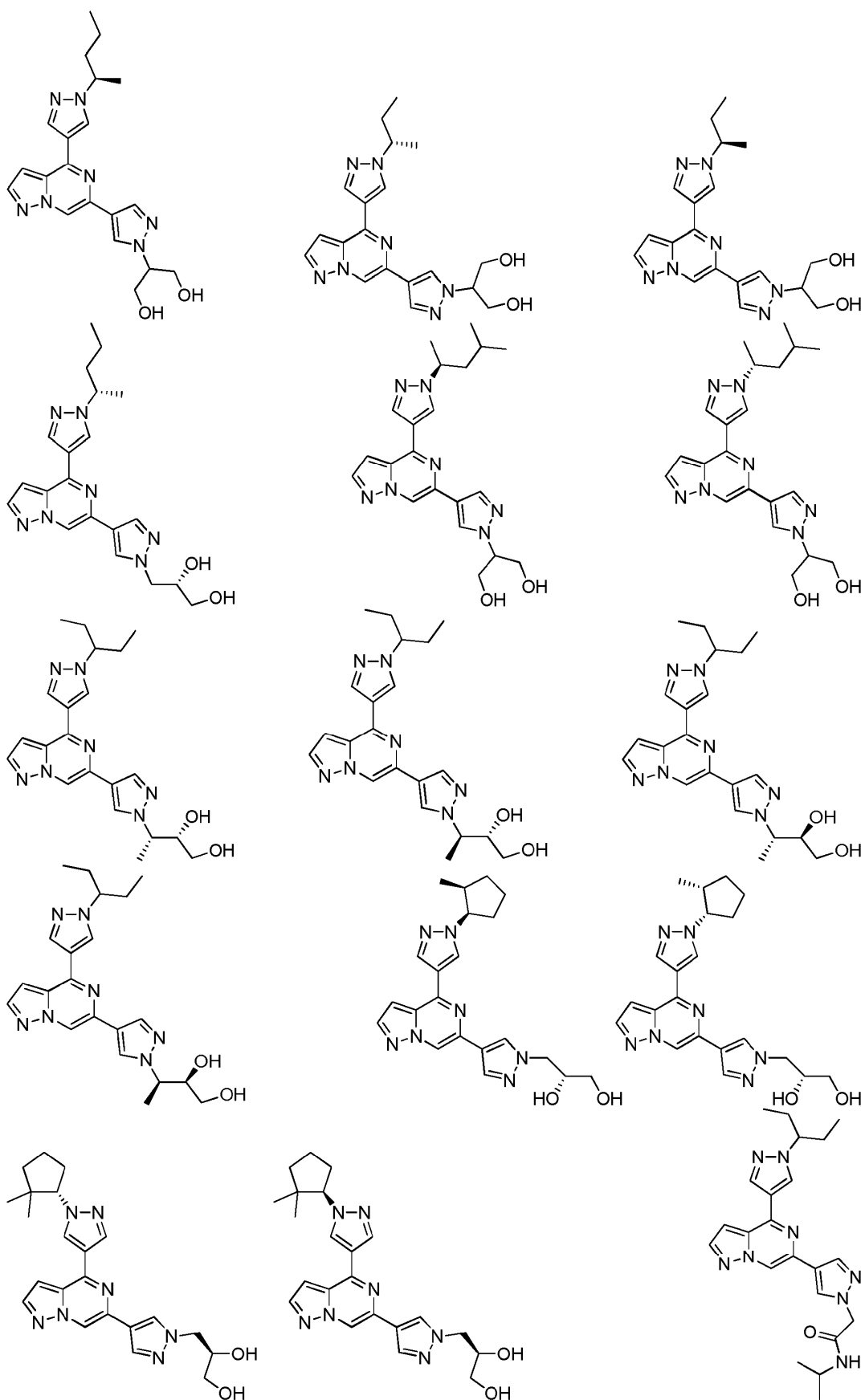


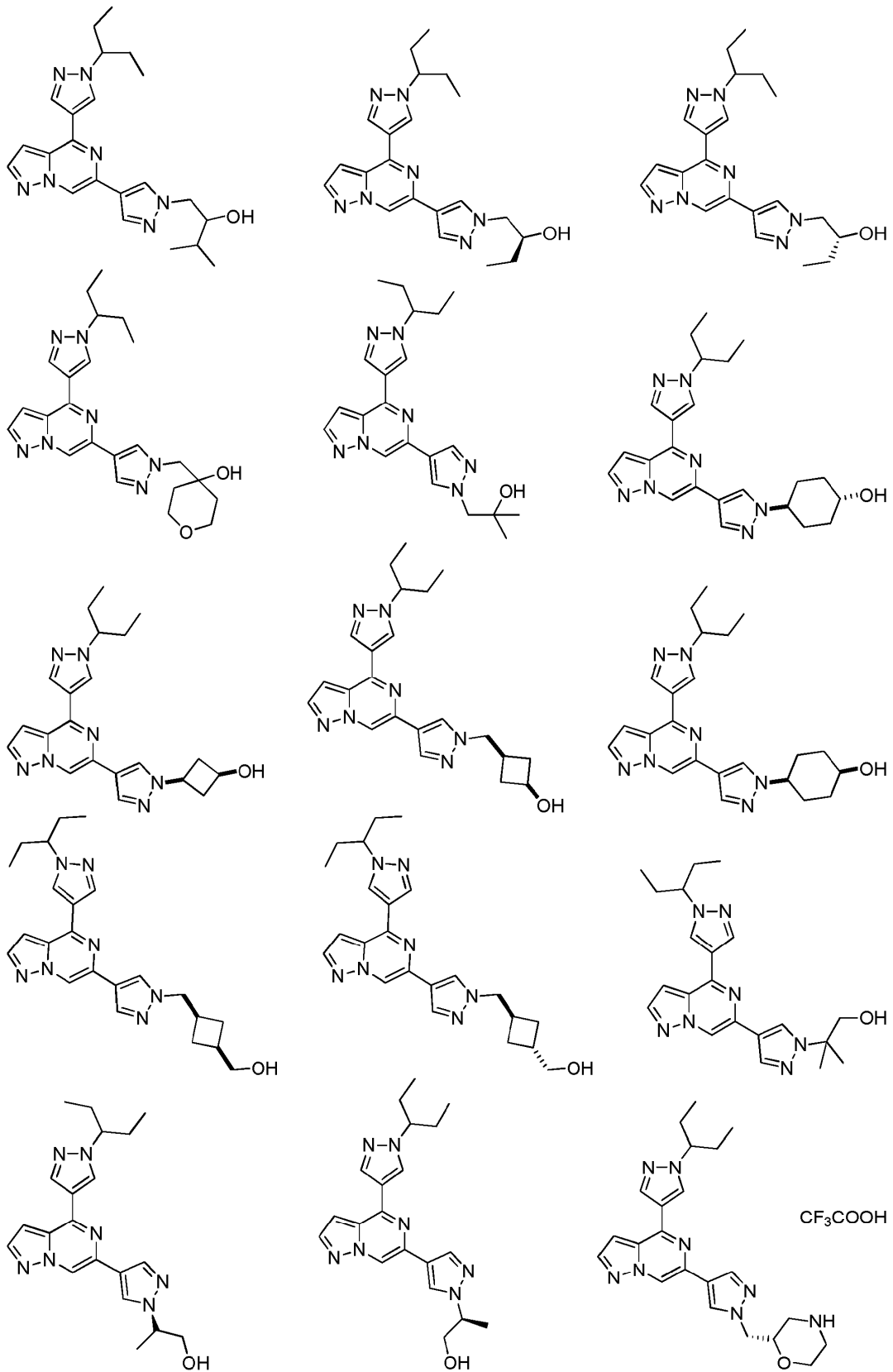


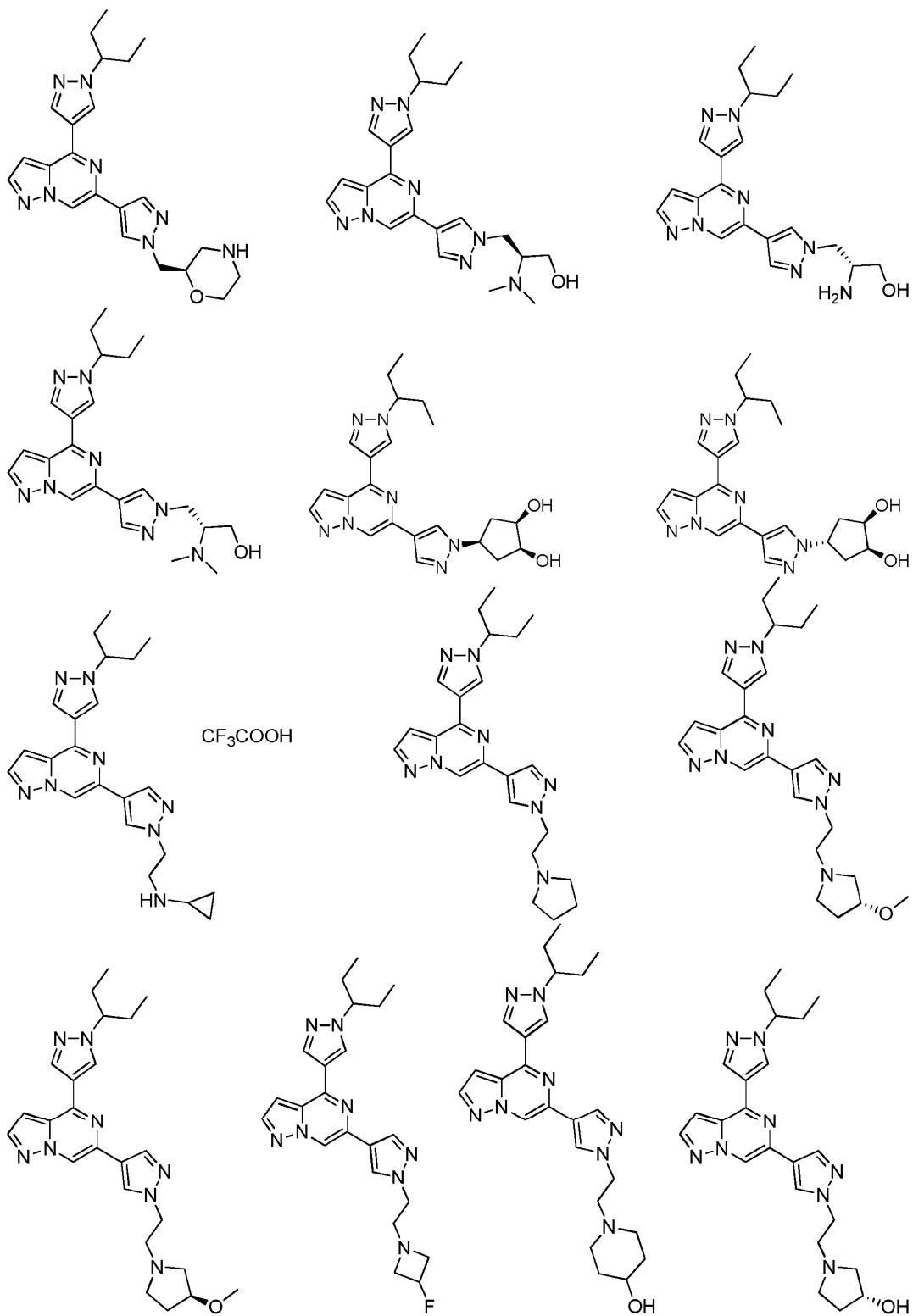


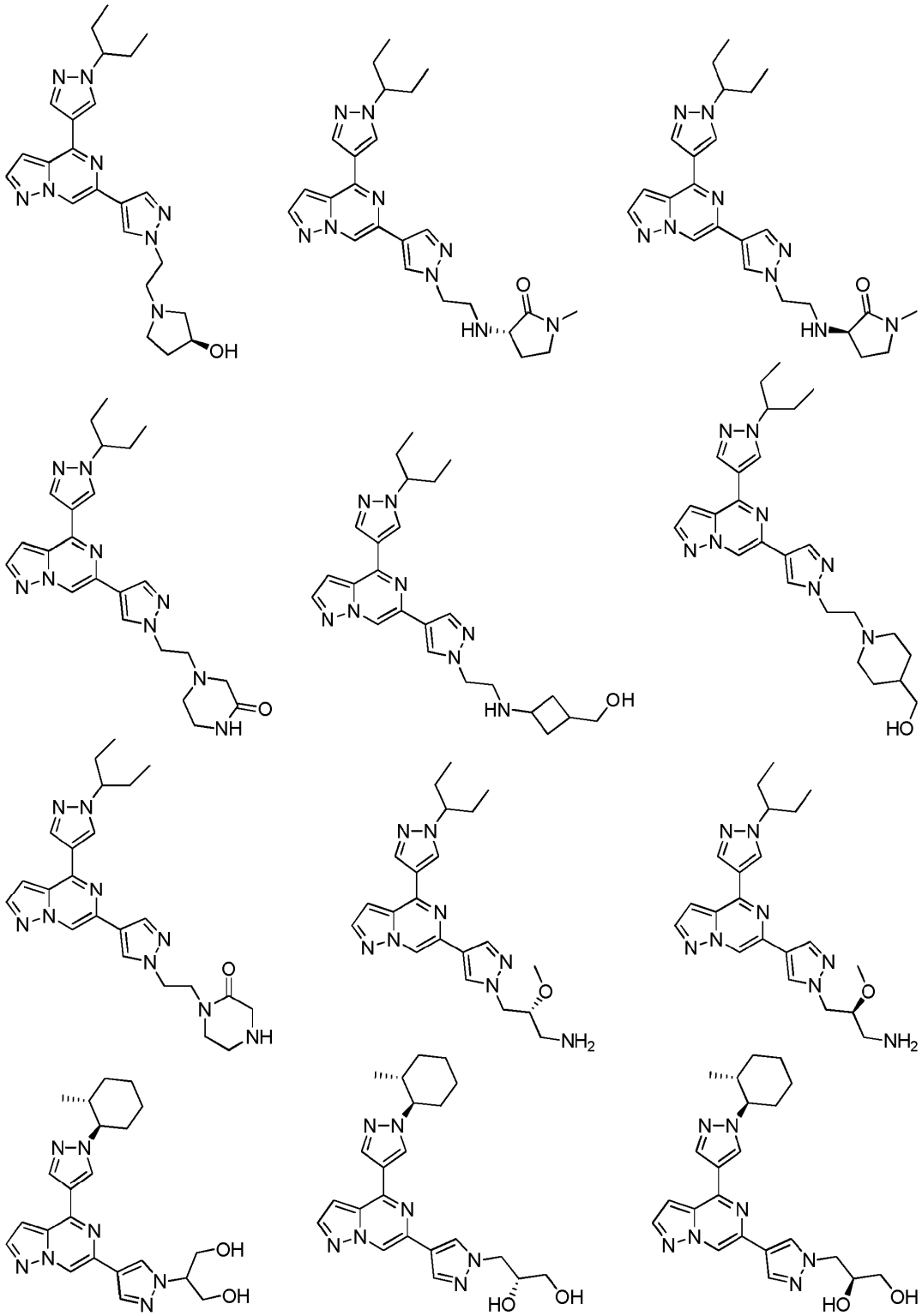


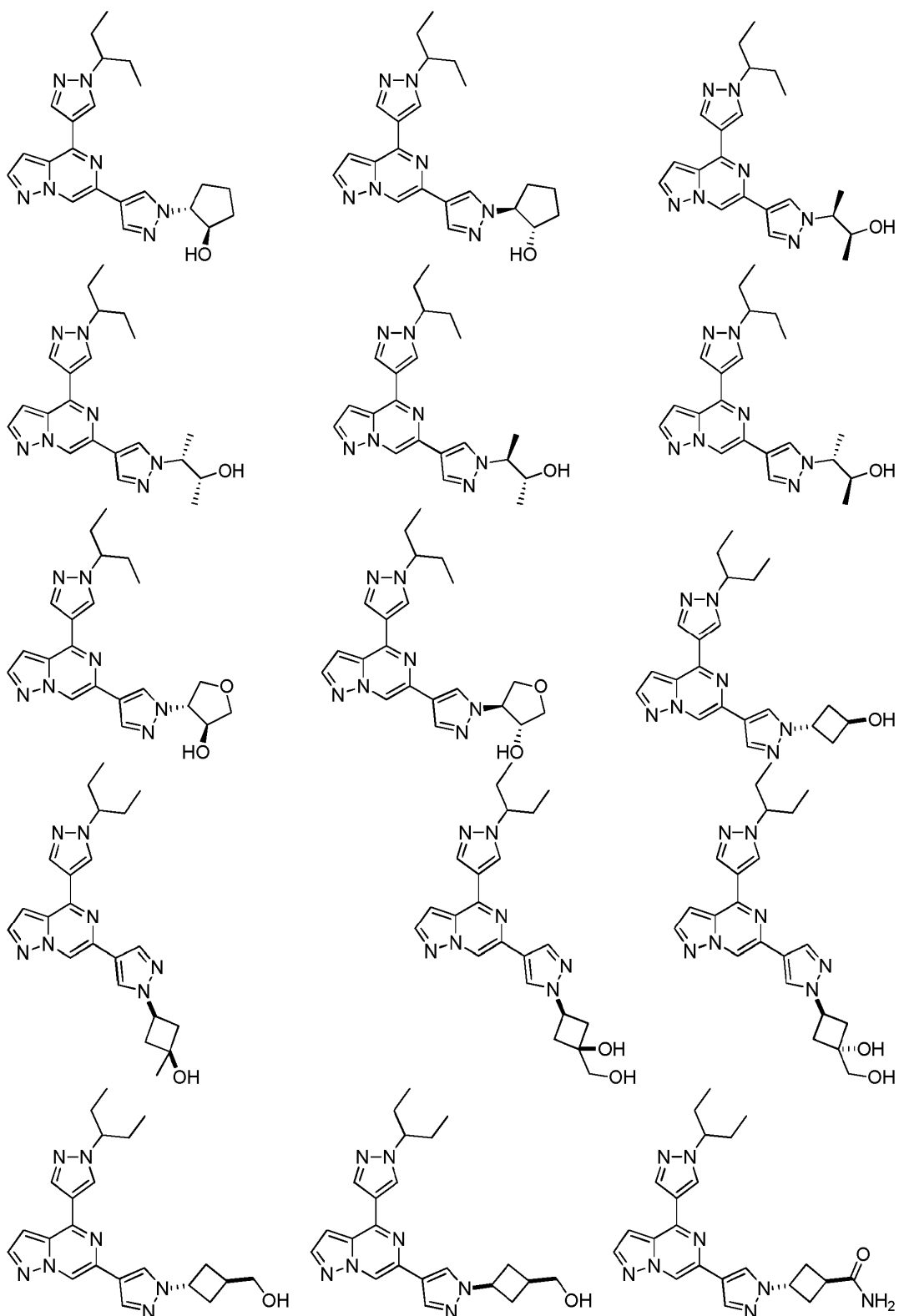


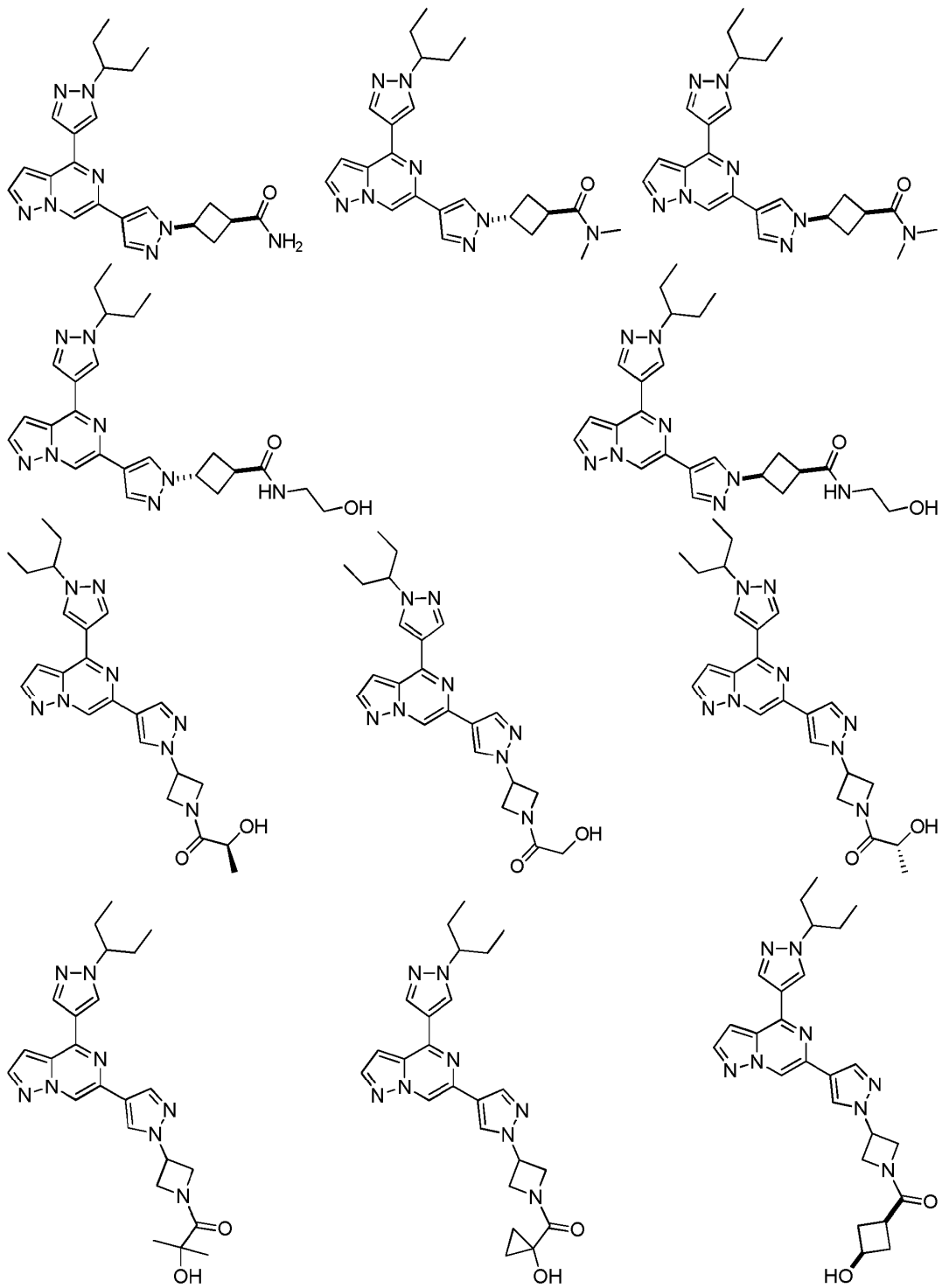


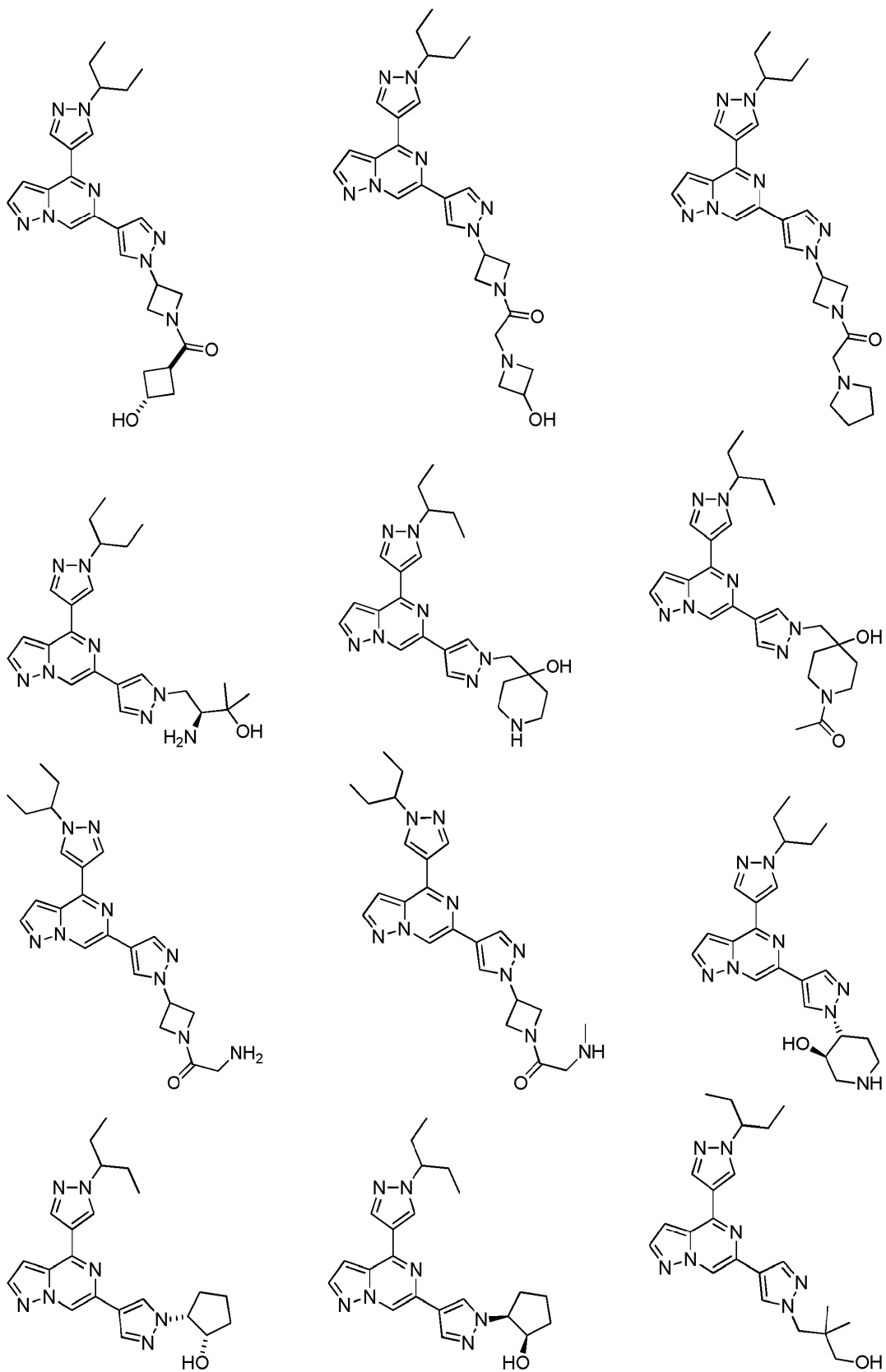


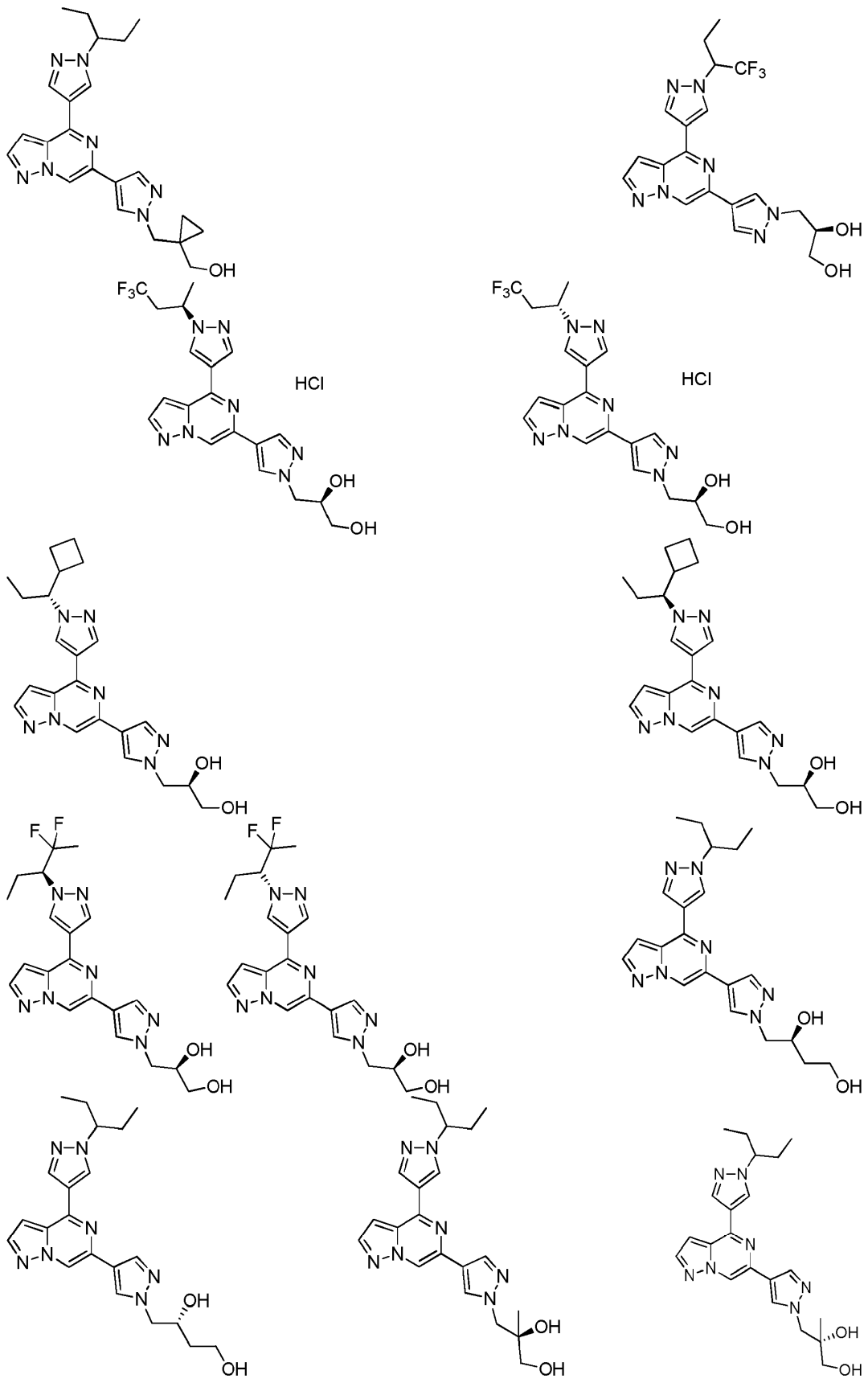


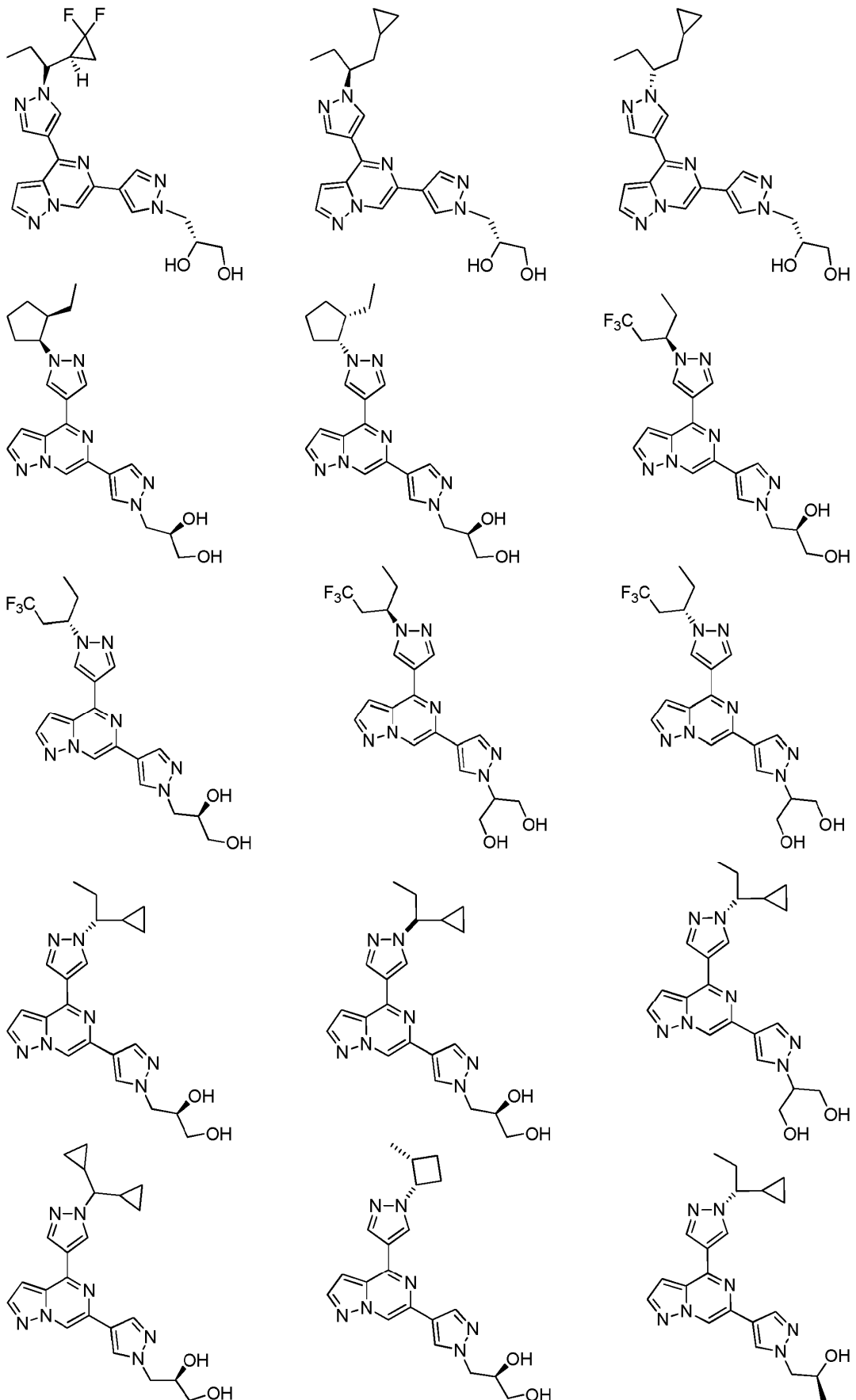






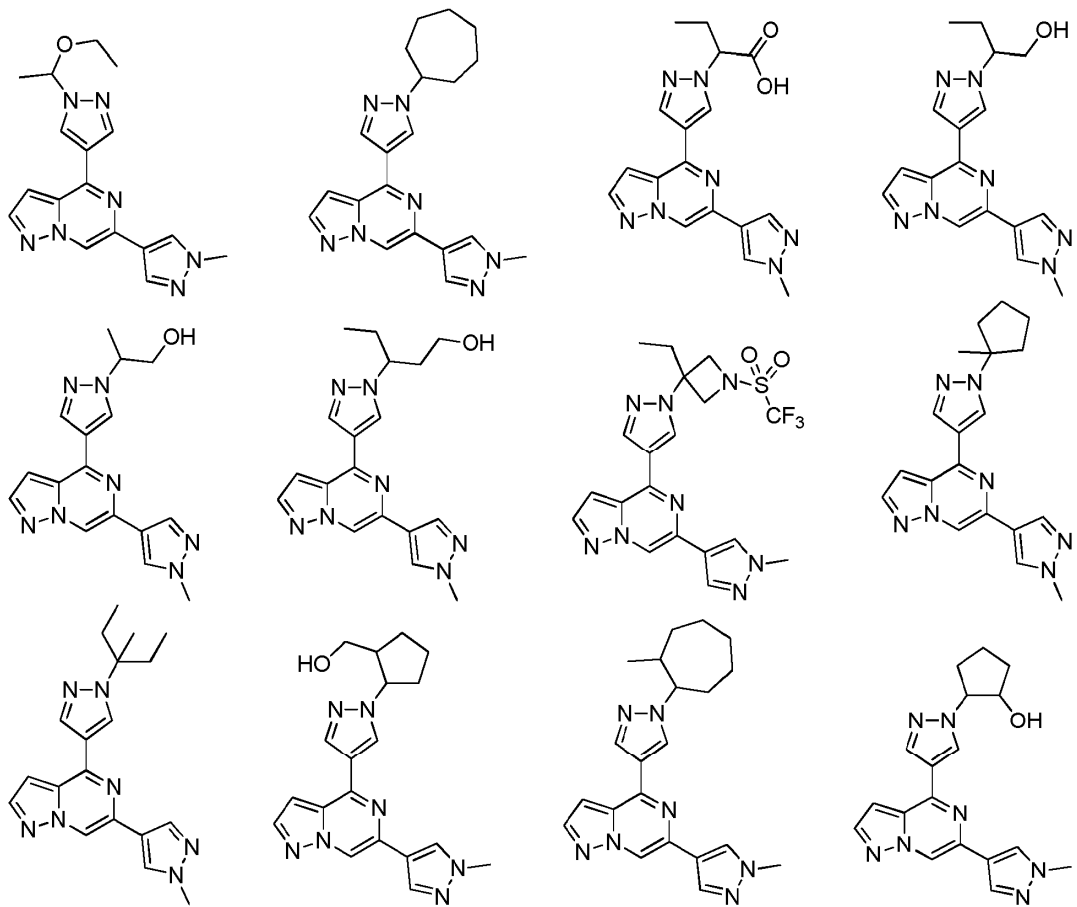






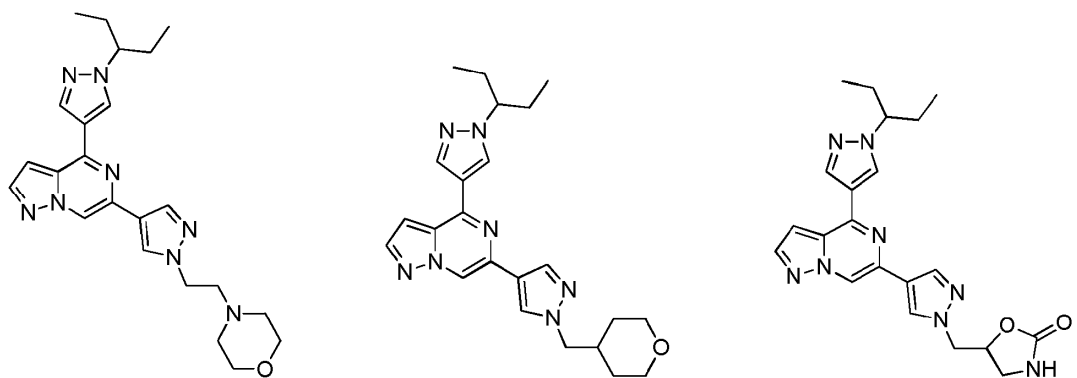
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

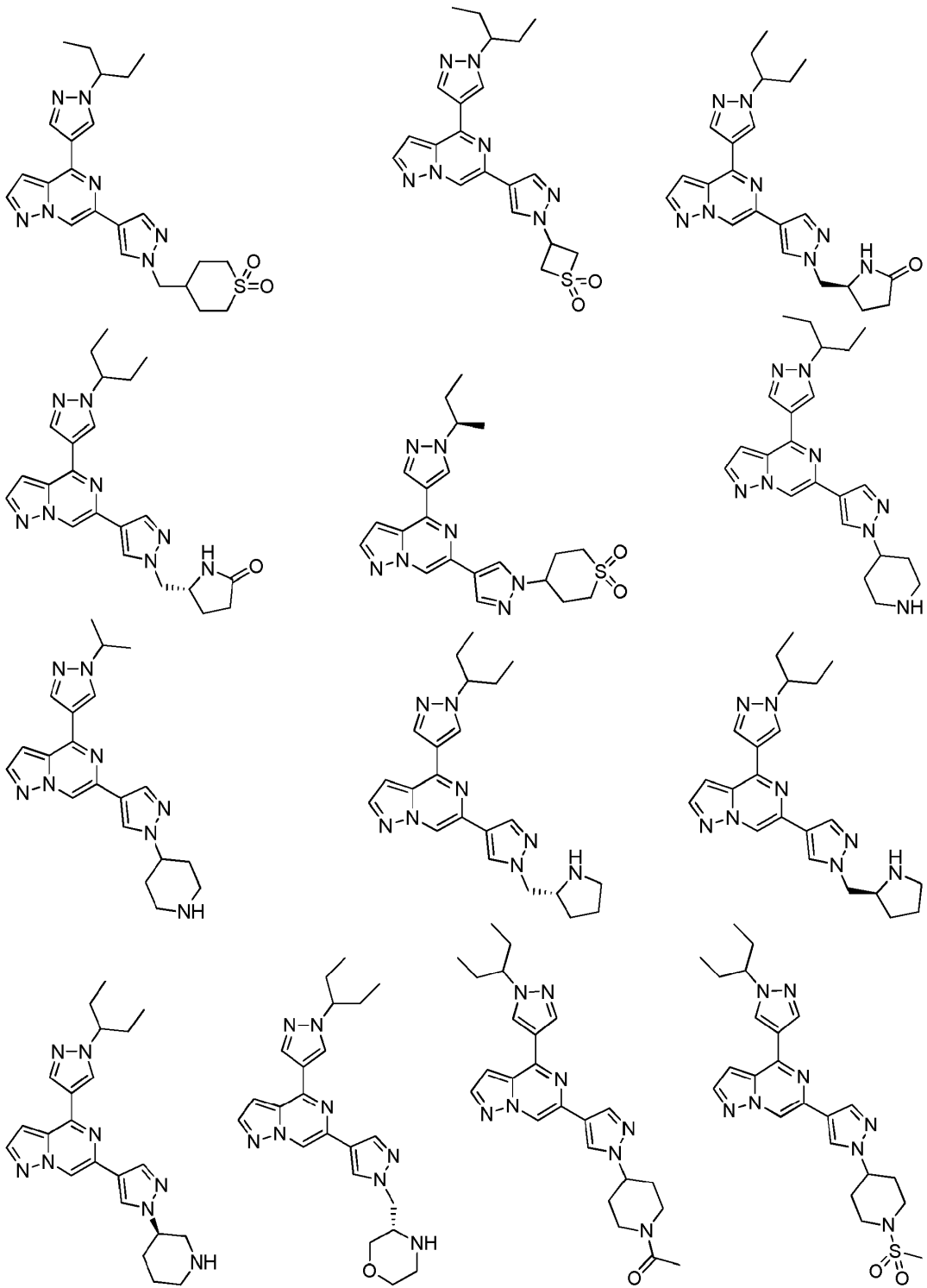
13. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:

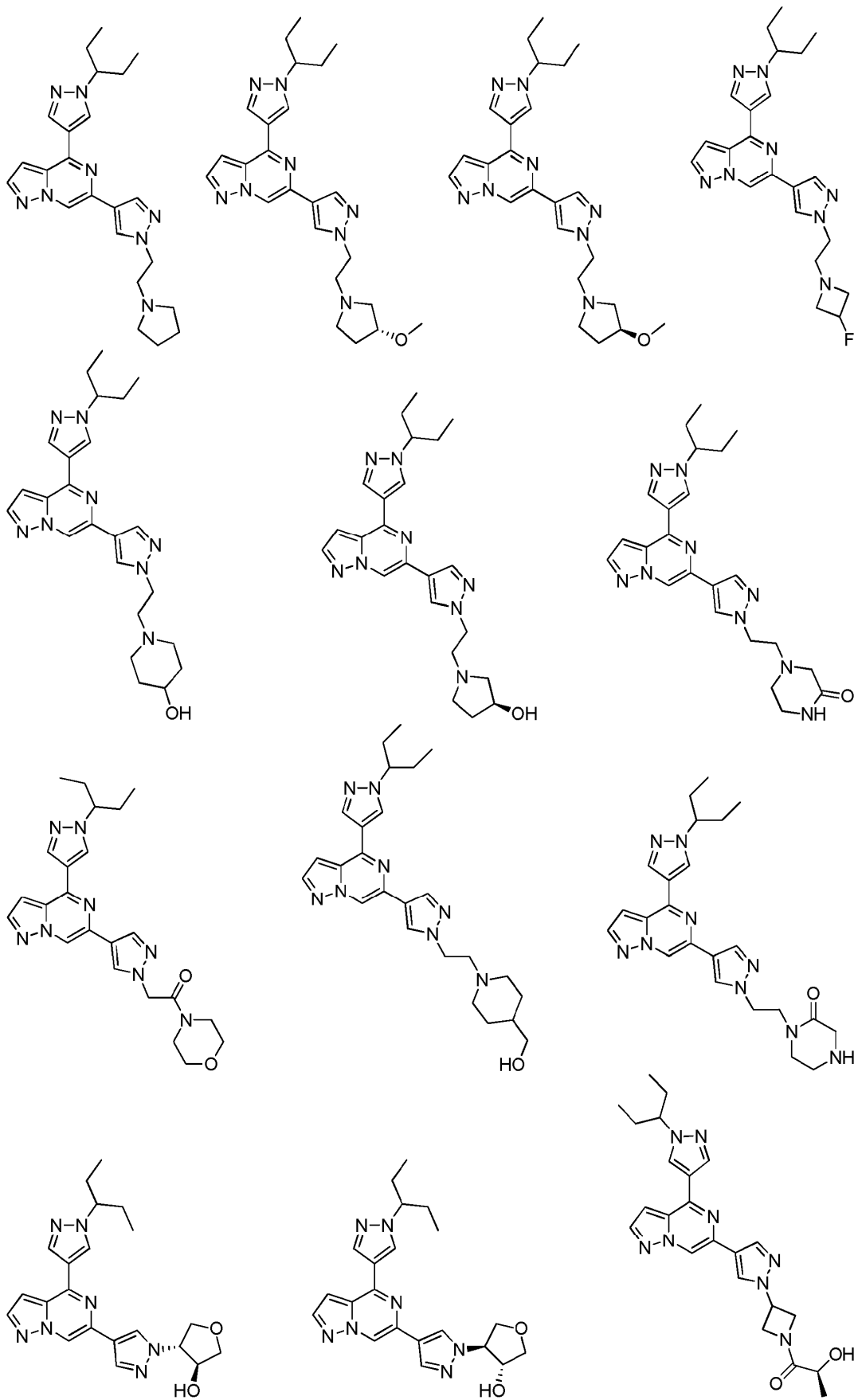


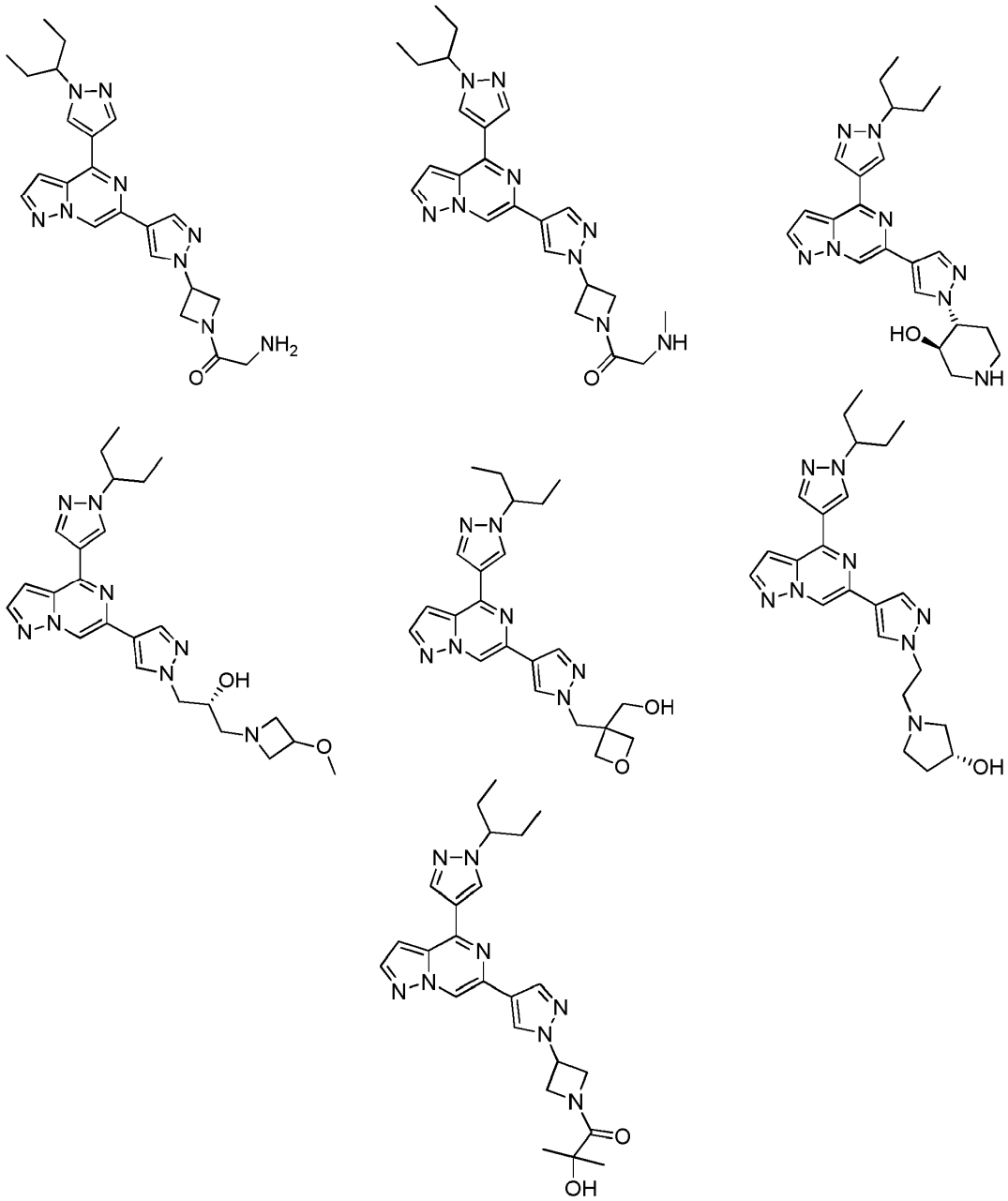
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:



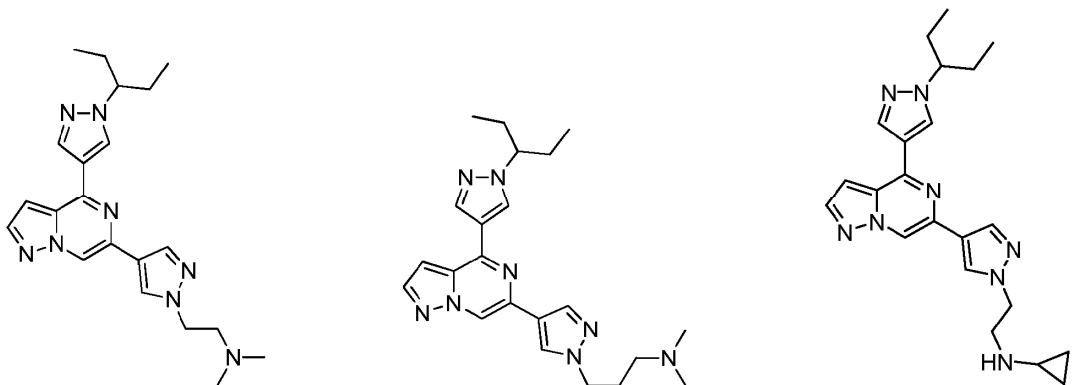


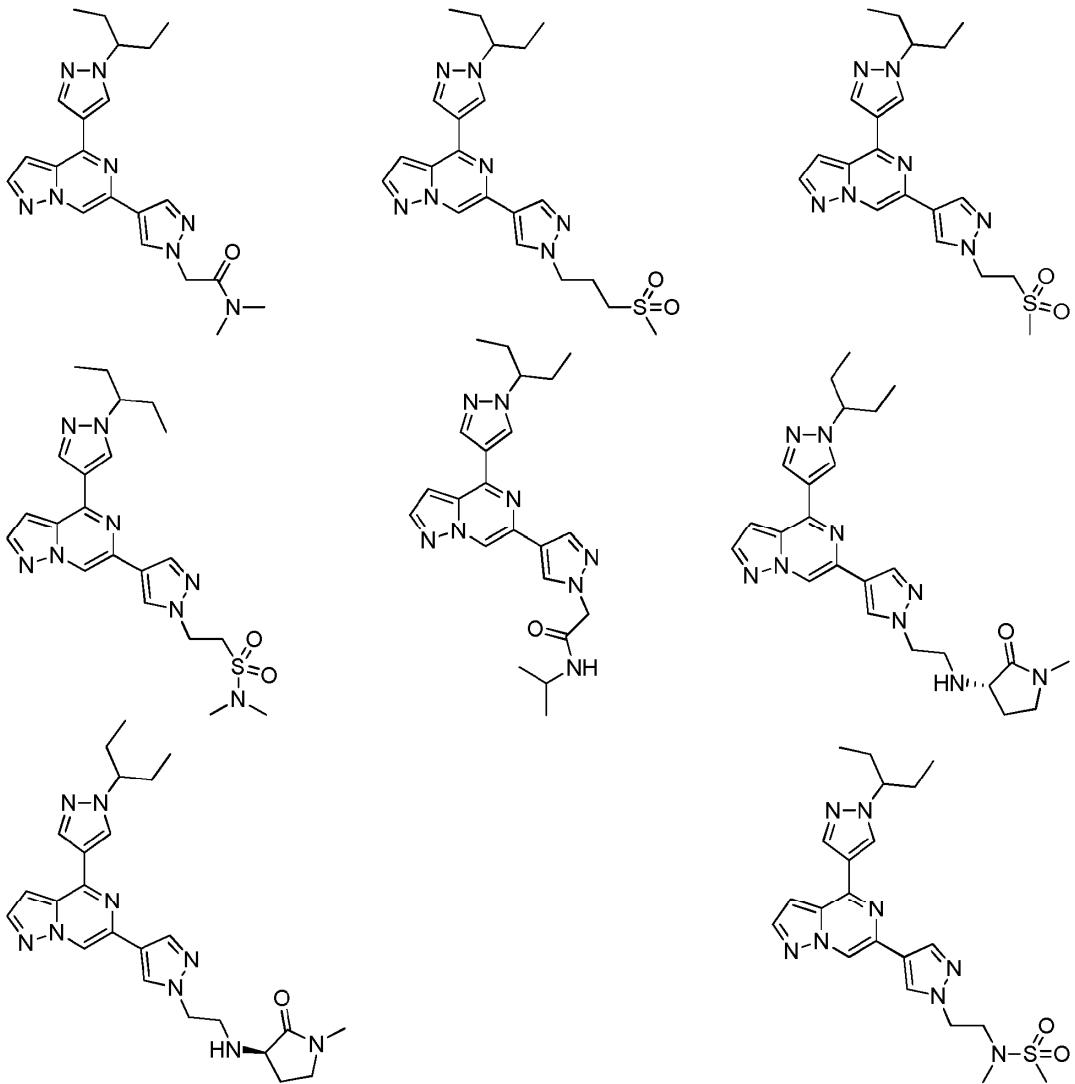




5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

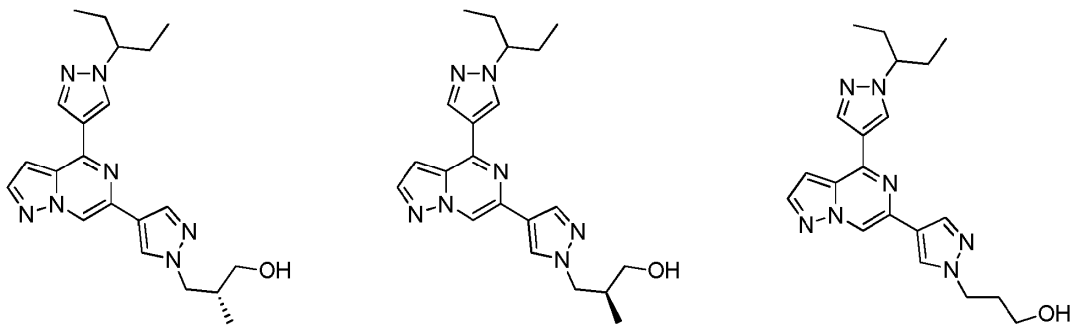
15. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:

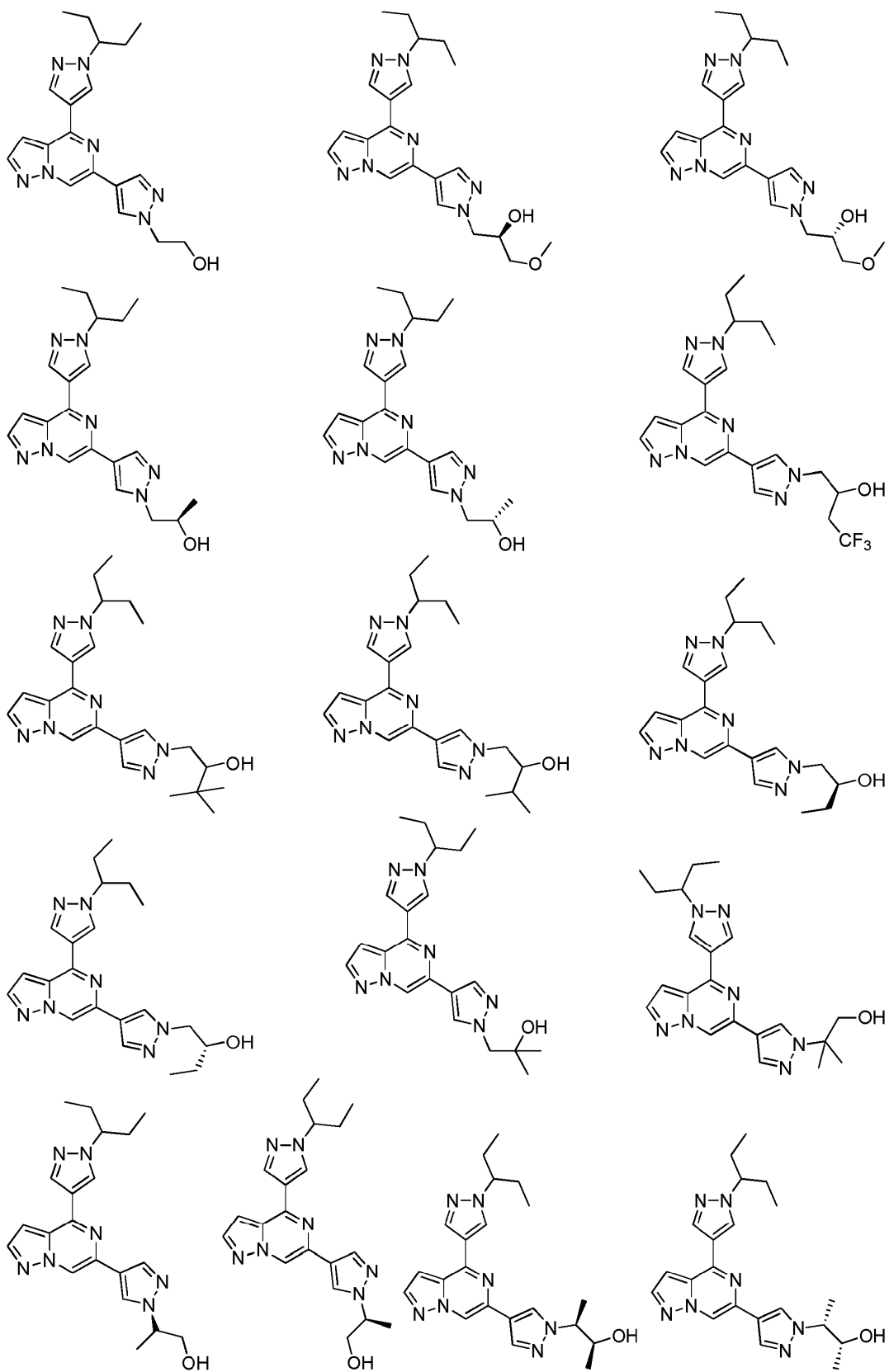


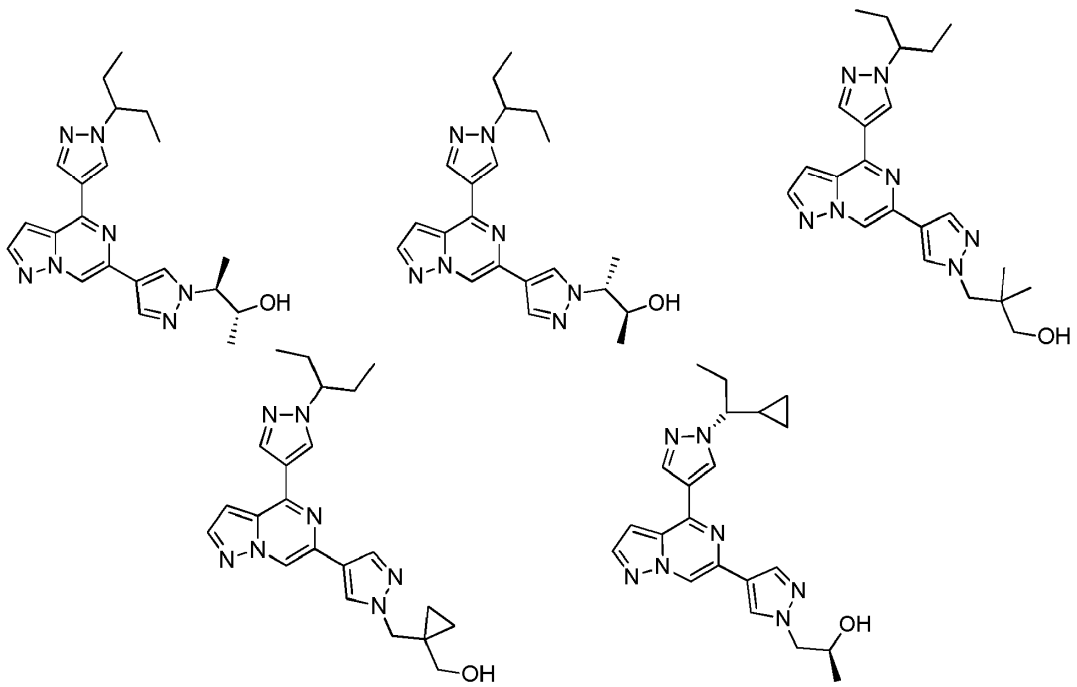


5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:



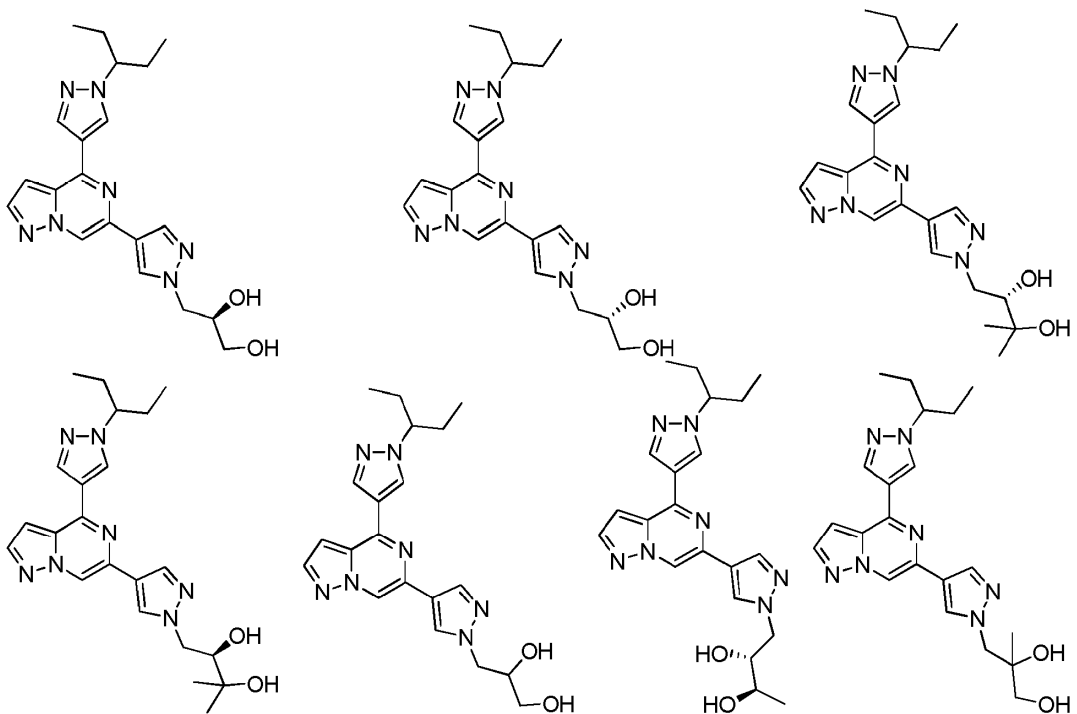


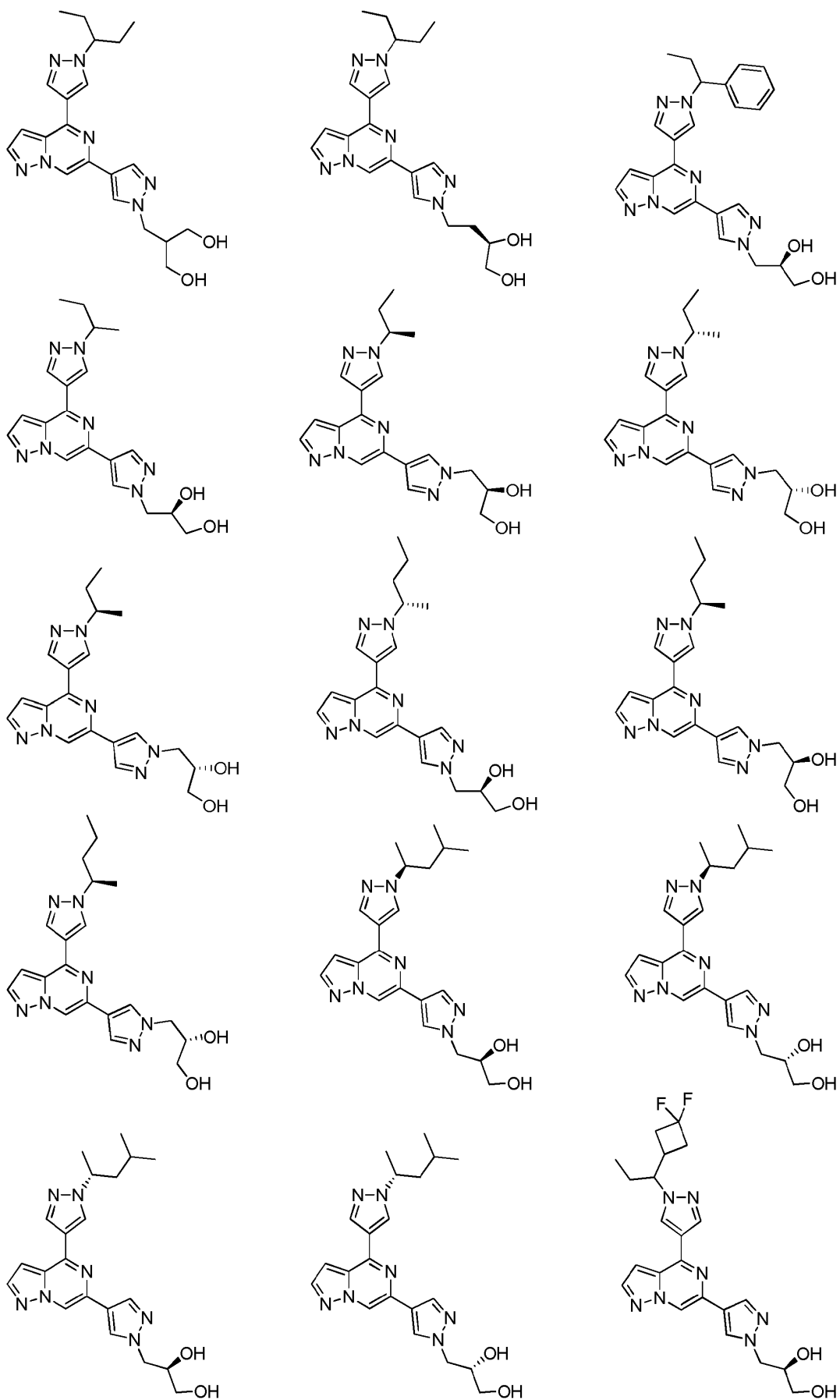


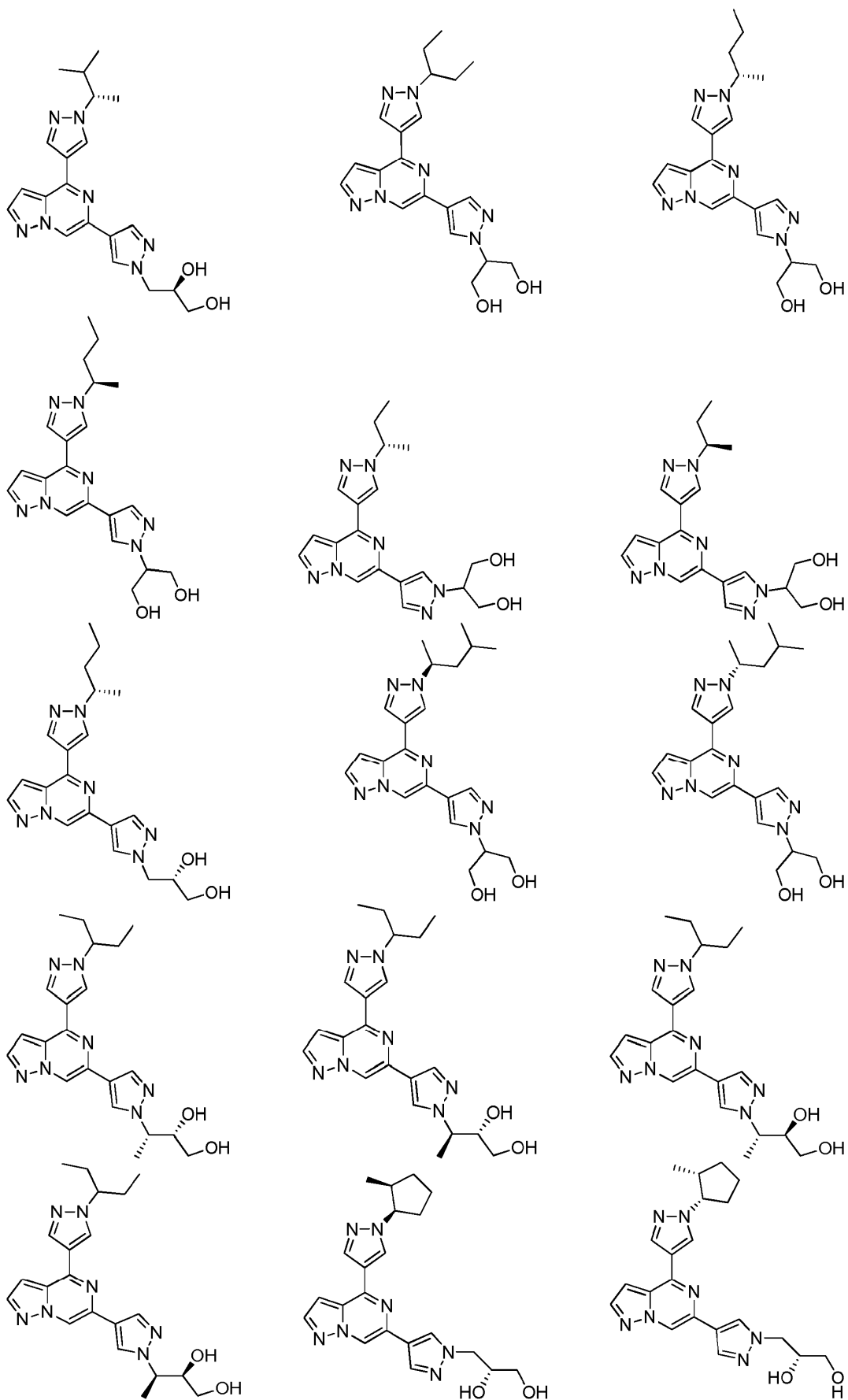
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

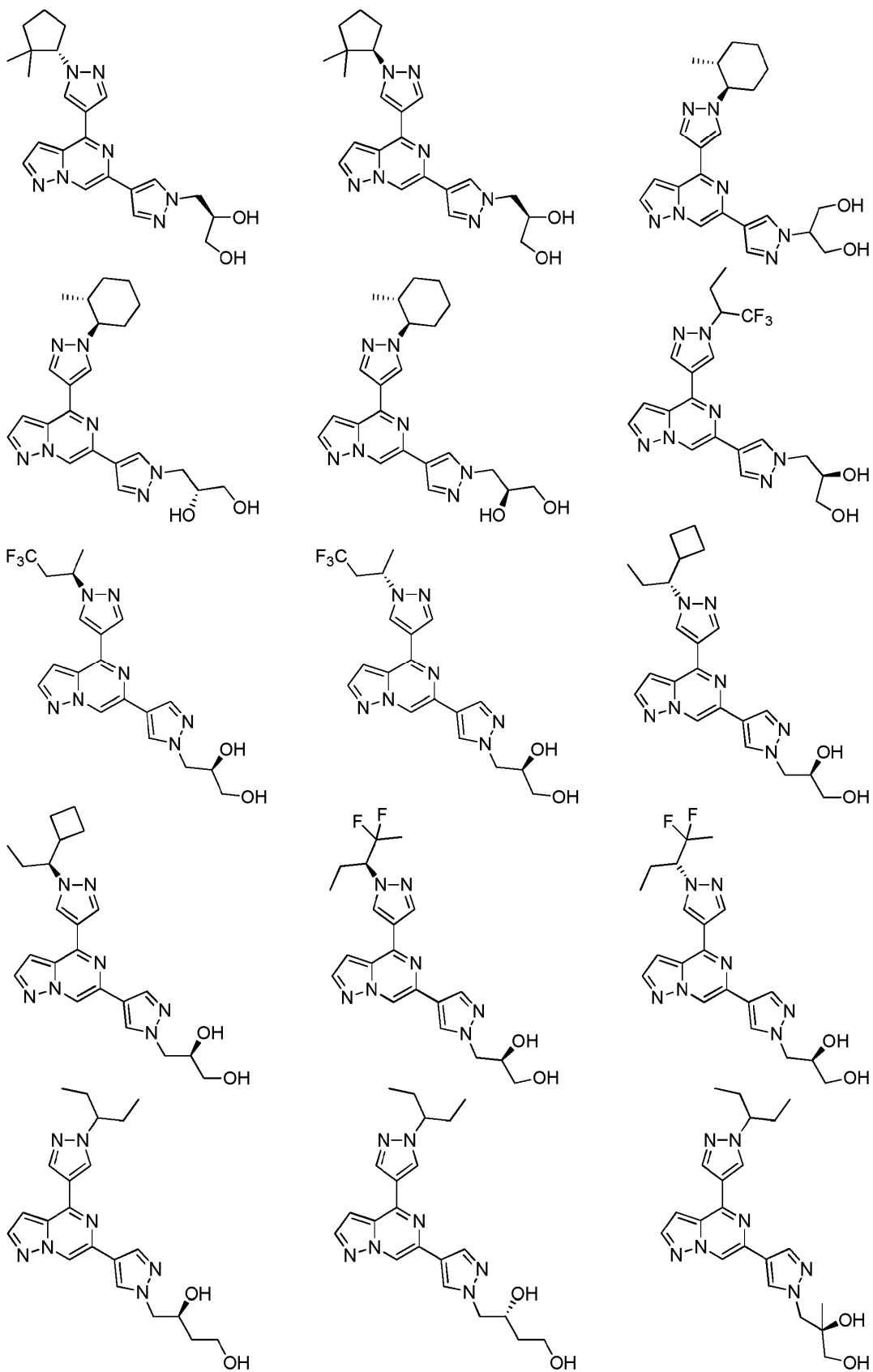
5

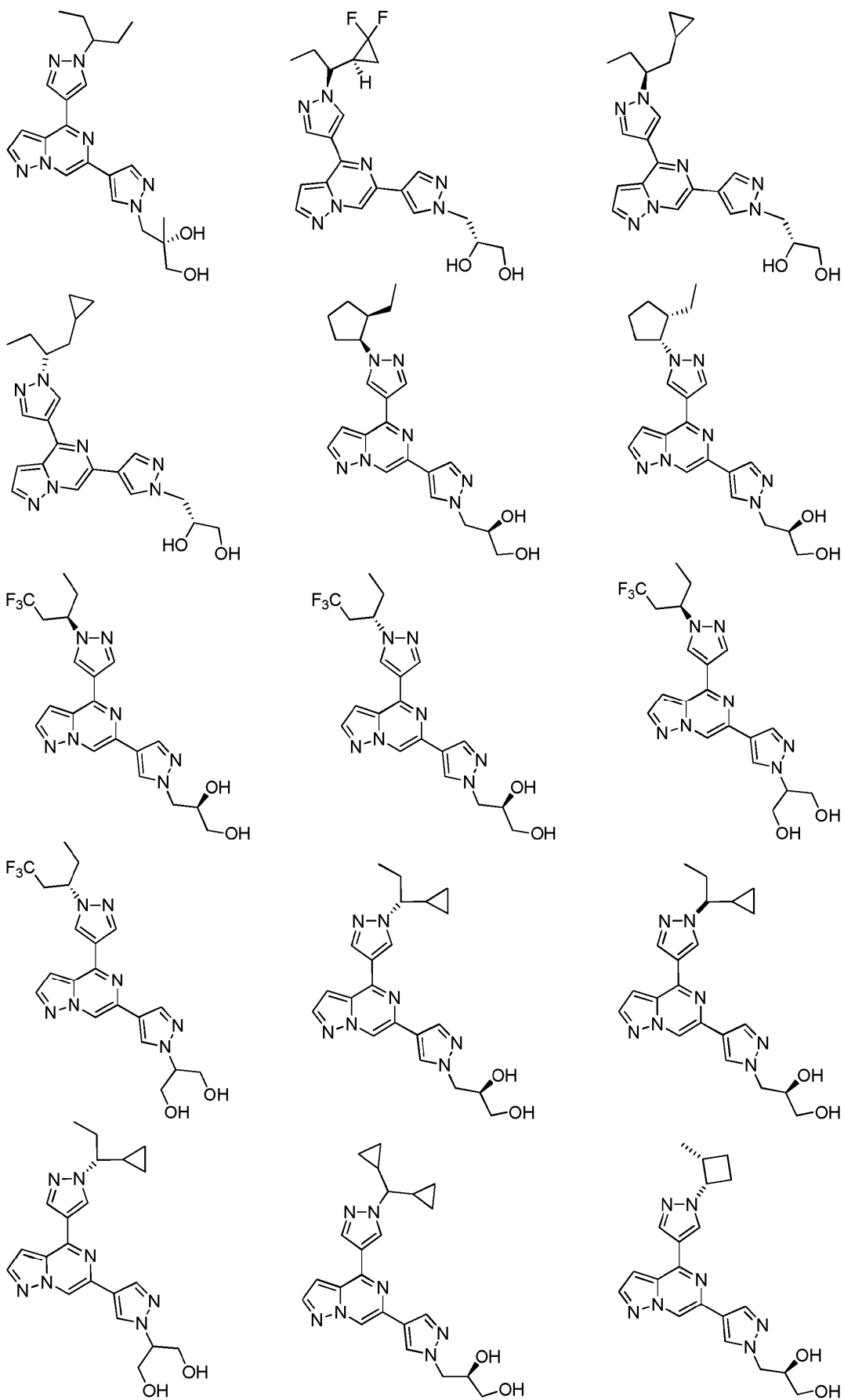
17. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:

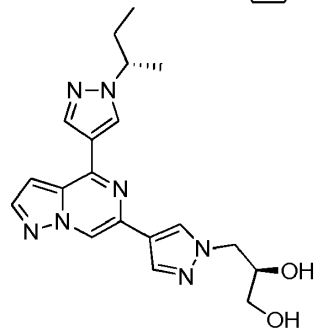
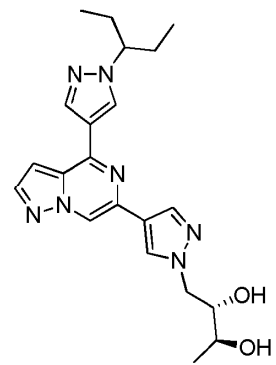
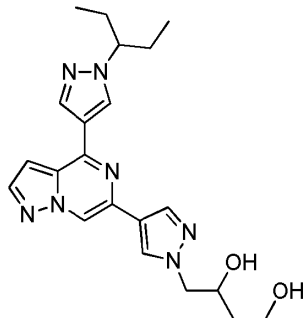
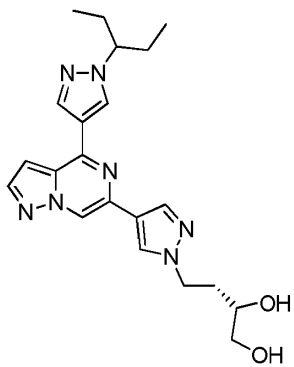








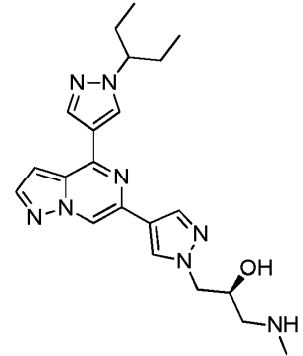
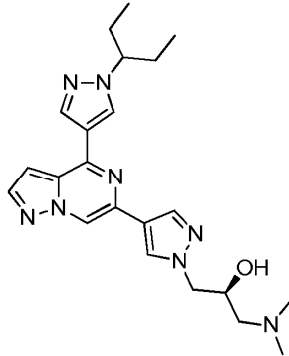
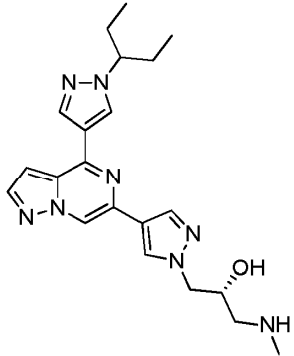
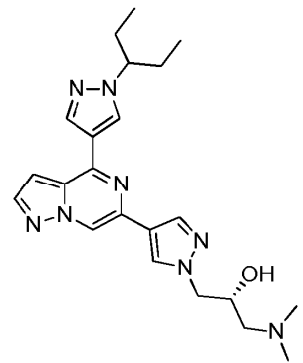
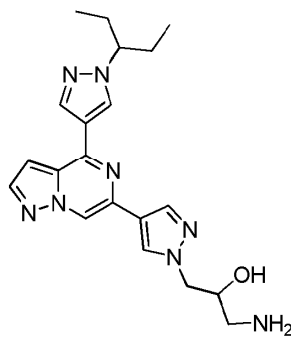
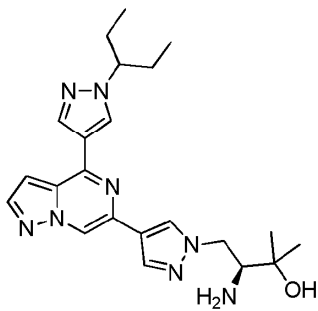


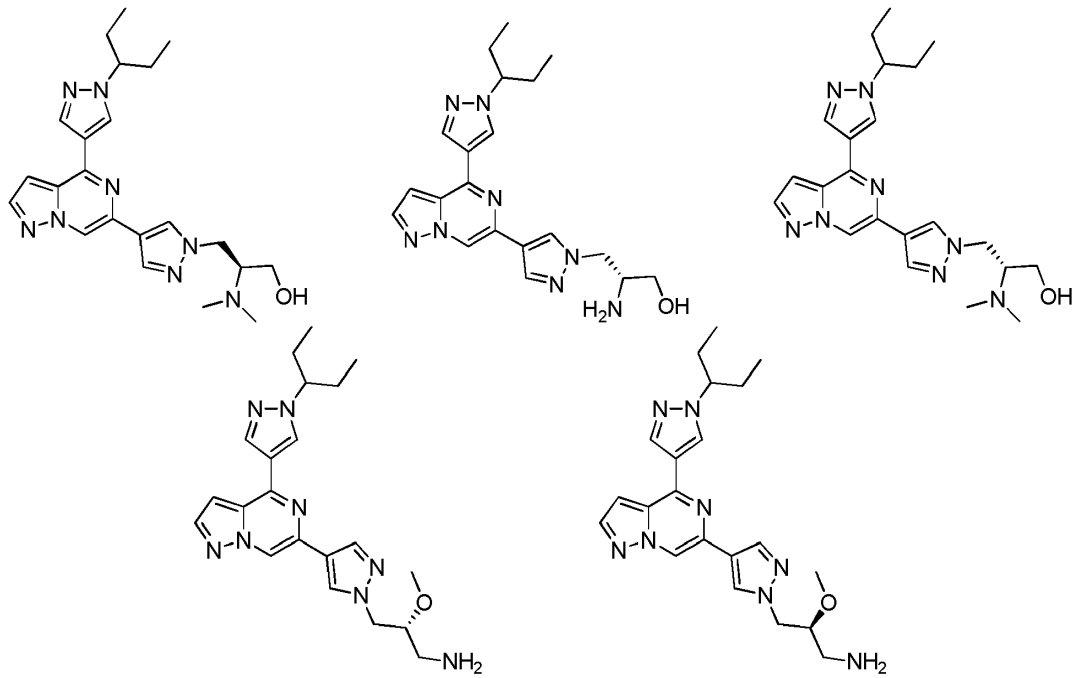


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

18. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:

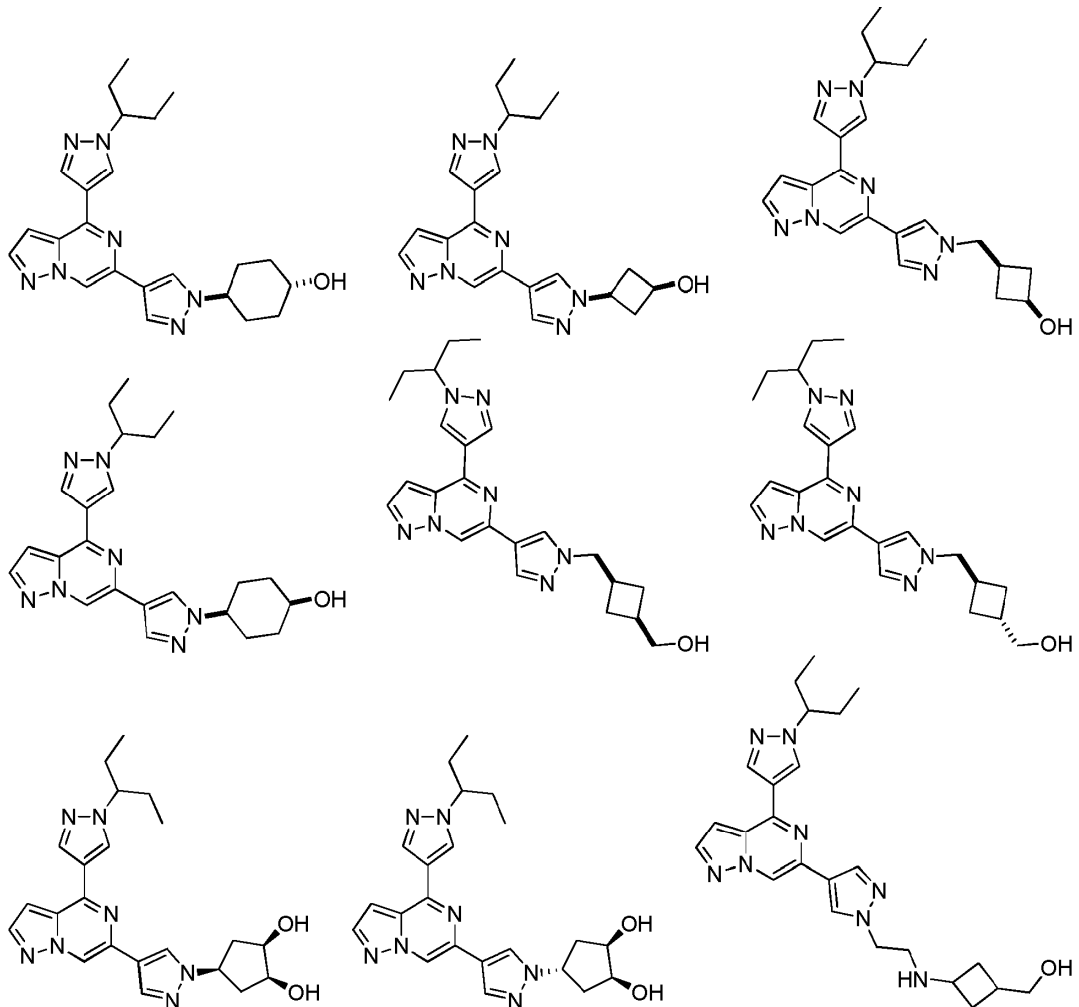


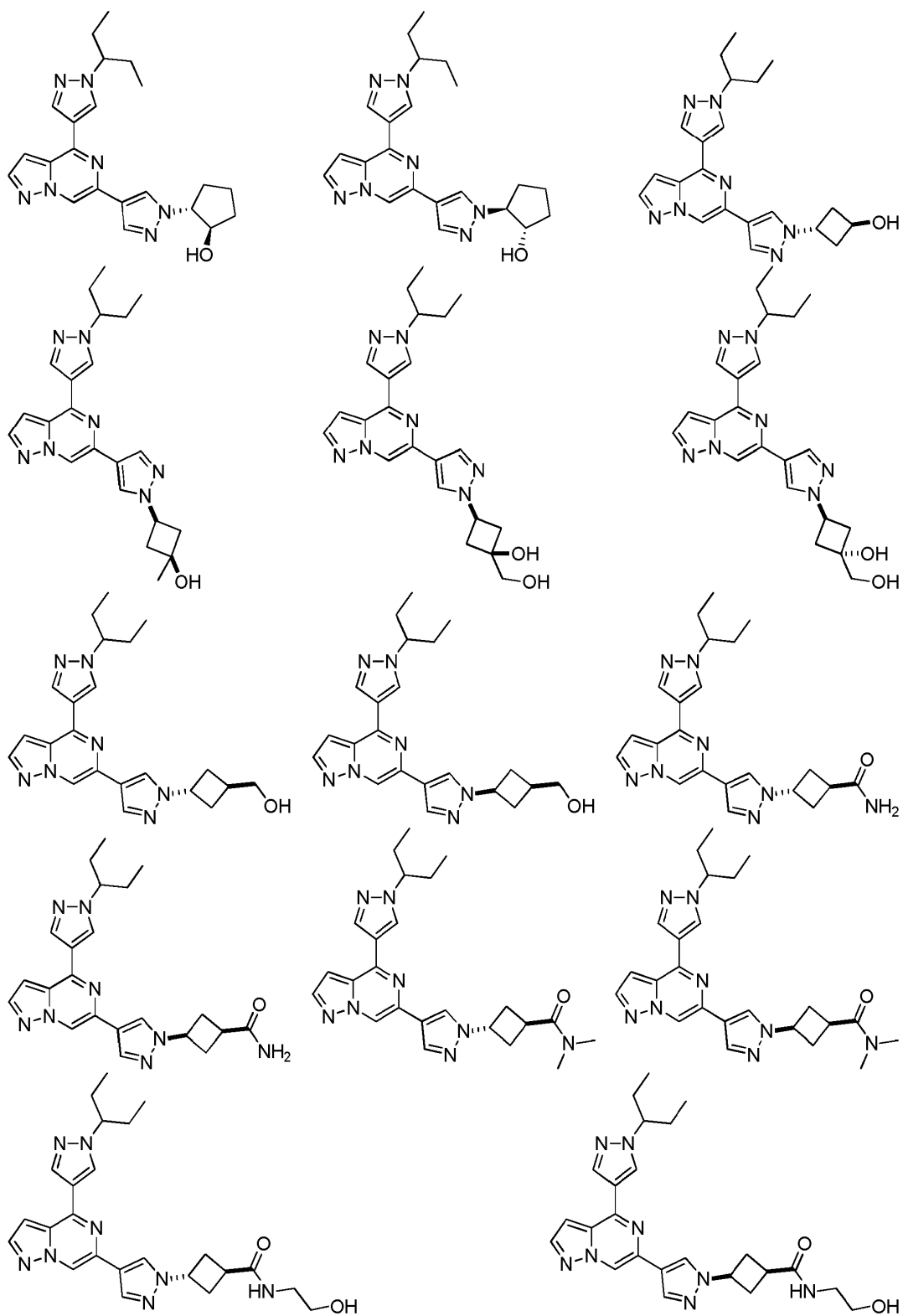


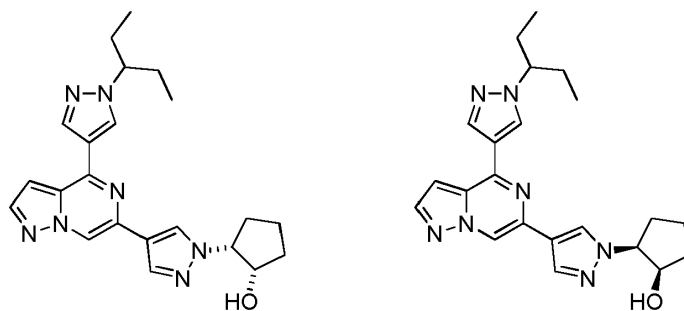
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

19. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre:







y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 20. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es una sal de ácido trifluoroacético o una sal de ácido clorhídrico.
- 10 21. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 22. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se define en la reivindicación 21, para la utilización en terapia.
- 20 23. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se define en la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria.
- 25 24. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 23, en el/la que la enfermedad o trastorno se selecciona de entre:
- (i) artritis;
 - (ii) inflamaciones intestinales;
 - (iii) enfermedades de las vías respiratorias;
 - (iv) reacciones alérgicas;
 - (v) enfermedades, trastornos o afecciones oculares;
 - (vi) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel;
 - (vii) septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y fiebre neutropénica;
 - (viii) fibrosis;
 - (ix) gota;
 - (x) lupus y manifestaciones de lupus;
 - (xi) enfermedades neurodegenerativas;
 - (xii) diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico y obesidad;
 - (xiii) espondiloartritis axial (SpA axial); y
 - (xiv) trastornos de la activación del interferón de tipo 1.
- 30
- 35
- 40 25. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 24, en el/la que la enfermedad o el trastorno se selecciona de entre:
- (i) artritis;
 - (ii) inflamaciones intestinales;
 - (vi) enfermedades de la piel; y
 - (x) lupus y manifestaciones de lupus.
- 45
- 50 26. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se define en la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos, tejidos o células.
- 55 27. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se define en la reivindicación 21, para la utilización en el tratamiento de trastornos hematológicos y neoplasias malignas.
28. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en el/la que dicho compuesto de fórmula I se formula para la administración oral.

29. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 28, en el/la que dicho compuesto de fórmula I se formula como un comprimido o una cápsula.

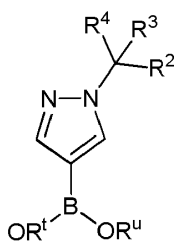
5 30. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, que comprende además administrar una terapia o un agente terapéutico adicional.

10 31. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 30, en el/la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en ciclosporina A, rapamicina, tacrolimus, leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato, daclizumab, OKT3, AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, esteroides antiinflamatorios, metotrexato, estatinas, agentes anti-TNF, abatacept, ciclofosfamida, ácido micofenólico, hidroxiclороquina, y metformina.

15 32. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 30, en el/la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señal, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores del receptor de retinoides, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la prenilproteína transferasa.

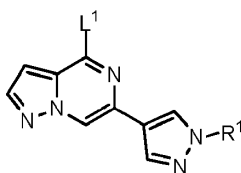
20 33. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que comprende:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula II:



II

30 en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula I, y R^t y R^u son H o alquilo(C1-6), o R^t y R^u junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de entre (alquilo de C1-3), con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula III



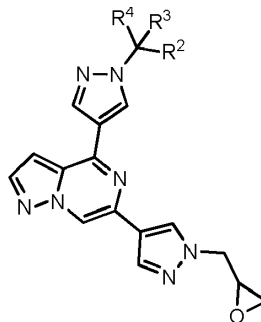
III

35 en la que R¹ es como se define para la fórmula I y L¹ es halógeno, un grupo alquilsulfonato, un grupo arilsulfonato o un grupo triflato, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

40 (b) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), hetCyc¹, hetCyc²CH₂-, R^aR^bNC(=O)CH₂-, hetCyc^{3a}(alquilo de C1-3)-, R^cR^dN(alquilo de C2-3)-, (alquilo de C1-3)₂NSO₂(alquilo de C2-3)- o CH₃SO₂alquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IV

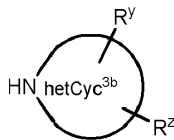
en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula I, con una base; o

- 5 (e) para un compuesto de fórmula I en la que R^1 es (alquilo de C1-3)NHhidroxialquilo(C3-6), (alquilo de C1-3)₂Nhidroxialquilo(C3-6) o hetCyc^{3b}hidroxialquilo(C2-3)-, en la que hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno anular, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IX



10 IX

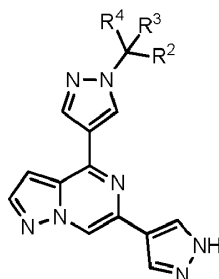
en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula I, con un reactivo que presenta la fórmula (alquilo de C1-3)NH₂, (alquilo de C1-3)₂NH o



15 en la que R^y y R^z se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4), y hetCyc^{3b} es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno anular, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi(C1-4); o

20

- (f) para un compuesto de fórmula I en la que R^1 es hidroxialquilo(C1-6), (hidroxi)trifluoroalquilo(C1-6) o (alcoxi de C1-4)hidroxialquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula X



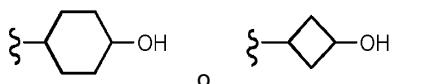
25 X

en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para la fórmula I, con un reactivo que presenta la fórmula

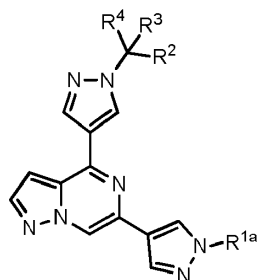


30 en la que G es alquilo(C1-4), trifluoroalquilo(C1-4), o (alcoxi de C1-4)alquilo(C1-4); o

- (g) para un compuesto de fórmula I en la que R^1 es



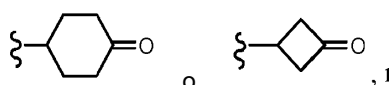
hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula XI



XI

5

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula I y R^{1a} es



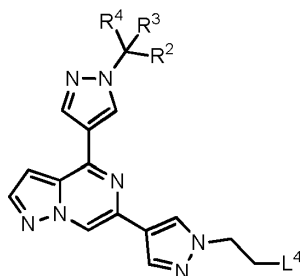
10

respectivamente, con un agente reductor; o

(h) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidroxialquilo(C1-6), hacer reaccionar un compuesto correspondiente en el que el hidroxialquilo(C1-6) está protegido como un éster de alquilo con una base; o

15

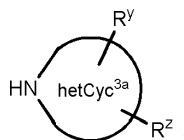
(i) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es R^cR^dN(CH₂CH₂)- o hetCyc^{3a}(CH₂CH₂)-, en la que R^c, R^d y hetCyc^{3a} son como se definen para la fórmula I, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **XII**



XII

20

en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula I y L⁴ es un halógeno, un grupo alquilsulfonato o un grupo arilsulfonato, con un reactivo que presenta la fórmula R^cR^dNH₂ o



25

en la que hetCyc^{3a} es como se define para la fórmula I; o

(j) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es H₂NCH₂CH(OCH₃)CH₂-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula **XIII**

30

