Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 288447 0000 0000	2015-12-03 13:23:11	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 932
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	131309	$ 503500	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	DERIVADOS DE LA PIRAZOLOPIRROLIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	NOVARTIS AG	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Novartis Pharma AG Postfach CH-4002 Basel	**Domicilio/País de constitución:**	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1038644-

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	NOVARTIS AG	NN	1038644

4 Datos del Inventor

Nombre:	Jutta BLANK	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel	**Domicilio/País de constitución:**	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BLANK Jutta	SUIZA
2.	BORDAS Vincent	SUIZA
3.	COTESTA Simona	SUIZA
4.	GUAGNANO Vito	SUIZA
5.	RUEEGER Heinrich	SUIZA
6.	VAUPEL Andrea	SUIZA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
2.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel

3.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
4.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
5.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
6.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/061717	**Fecha Solicitud:**	26/05/2014
Número Publicacion:	WO2014/191896	**Fecha Publicacion:**	04/12/2014

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13169364.0	27/05/2013

2.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13177673.4	23/07/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	19	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

DERIVADOS DE LA PIRAZOLOPIRROLIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona derivados de la pirazolopirrolidina y su uso como inhibidores de BET, para el tratamiento de condiciones o enfermedades tales como el cáncer.

FUDAMENTO DE LA INVENCIÓN

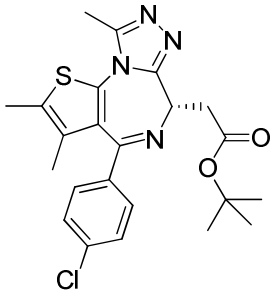
Las proteínas BET son proteínas codificadas por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. Cada una de estas proteínas sostiene dos dominios de bromo N-terminales. Los dominios de bromo forman parte de un segmento de ~ 110 aminoácidos conservado encontrado en por lo menos 42 diversas proteínas que interactúan específicamente con lisinas acetiladas que se producen, por ejemplo, en las colas de las histonas (Filippakopoulos y Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). Las histonas son parte constitutiva de la cromatina y sus modificaciones covalentes que incluyen la acetilación de la lisina regulan la transcripción de genes. Se cree por lo tanto que los dominios de bromo regulan la transcripción mediante la asociación (o acumulación) de las proteínas con (sobre) los genes que están marcados con patrones específicos de acetilación de la lisina.

Varios informes publicados han relacionado la familia de proteínas BET a enfermedades como el cáncer, enfermedades metabólicas e inflamación. Las fusiones oncogénicas de BRD4 o BRD3 y los genes de la proteína nuclear de testículo (NUT) causadas por translocaciones cromosómicas son subyacentes a un cáncer agresivo llamado carcinoma de la línea media NUT (French et al, J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). Los dominios de bromo BRD3 / 4 se conservan en estas proteínas de fusión, y su inhibición ya sea por caída o con el inhibidor selectivo del dominio de bromo BET JQ1 conduce a la muerte y/o la diferenciación de estas células cancerosas tanto in vitro como en modelos de tumores animales (Filippakopoulos, Nature, 468 (2010), 1067-1073). Se ha demostrado que JQ1 y varios otros inhibidores selectivos de BET se unen a dominios de bromo BET y de ese modo evitan la unión de acetil-lisina, lo cual impide a las proteínas BET interactuar con la cromatina y por lo tanto regular la transcripción. BRD4 también se identificó a partir de un tamiz de ARN de interferencia como un objetivo en la leucemia mieloide aguda (LMA) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Este hallazgo fue validado in vitro e in vivo utilizando el inhibidor de BET JQ1 y otro inhibidor selectivo de BET llamado I-BET151 que está químicamente no relacionado con JQ1 (Dawson,

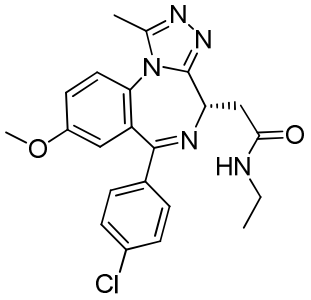
Nature, 478 (2011), 529-33). Estos y otros estudios demostraron que los inhibidores de BET tienen amplia actividad anticancerígena en leucemias agudas, mieloma múltiple y otras neoplasias malignas hematológicas. En varios modelos de cáncer se ha observado una regulación negativa aguda del factor de transcripción oncogénica Myc ante inhibición de BET (Delmore y otros, Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz Proc Natl Acad Sci EE.UU., 108 (2011), 16669-74). Estudios más recientes sugieren que el potencial terapéutico de los inhibidores de BET se extiende a otras indicaciones de cáncer, por ejemplo cáncer de pulmón y cerebro.

Otro inhibidor de BET llamado I-BET762 que está estrechamente relacionado con JQ1 en estructura química y la manera en que se une a dominios de bromo BET, fue reportado en modular la expresión de genes inflamatorios clave y por lo tanto proteger contra el choque endotóxico y la sepsis inducida por bacterias en modelos de ratón (Nicodeme, Nature, 468 (2010), 1119-23). Estos datos se han utilizado para apoyar la evaluación clínica del inhibidor de BET RVX-208 en los ensayos clínicos en pacientes que sufren de aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 y www.clinicaltrials.gov). Se ha mostrado que tanto RVX-208 como I-BET762 regulan positivamente la apolipoproteína AI, que es críticamente involucrada en la reducción de los niveles tisulares de colesterol. Por último, las proteínas BET se han relacionado con la propagación y la regulación de la transcripción de varios virus, y por lo tanto se cree que los inhibidores de BET podrían tener actividad antiviral (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

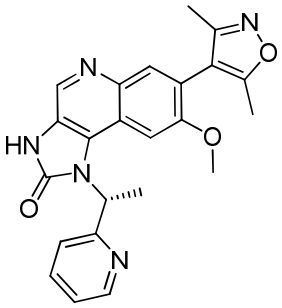
En resumen, los inhibidores de dominios de bromo BET tienen potencial terapéutico en varias enfermedades humanas.



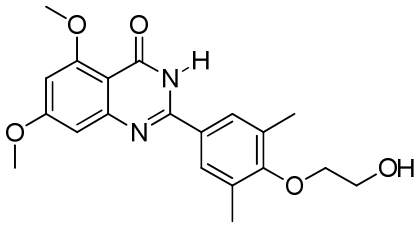
JQ1



I-BET762



I-BET151



RVX-208

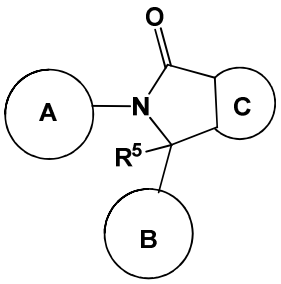
Sigue habiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento del cáncer. La invención proporciona compuestos como inhibidores de BET, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos. La invención proporciona además métodos para tratar, prevenir o mejorar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un inhibidor de BET.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Compuestos particularmente interesantes de la invención tienen buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto los compuestos deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

WO2013/08014A1 describe compuestos de pirazolopirrolidina, capaces de inhibir la interacción entre p53, o variantes de la misma, y MDM2 y / o MDM4.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

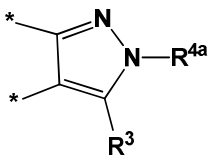
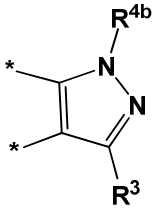
De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



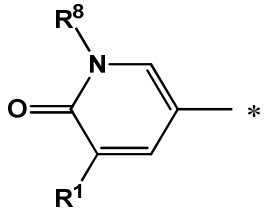
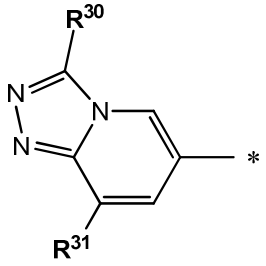
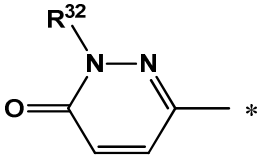
(I)

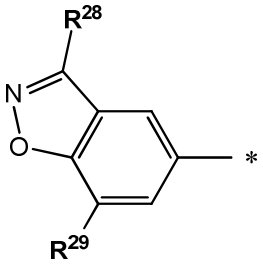
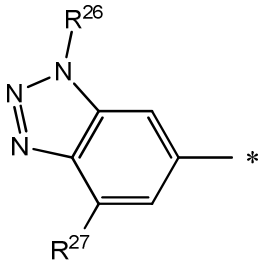
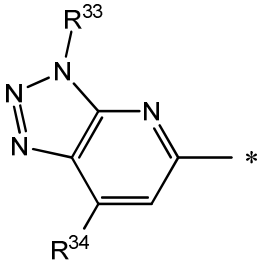
en donde

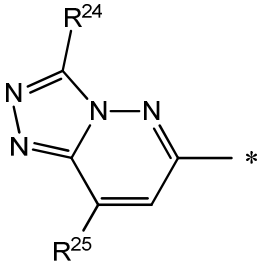
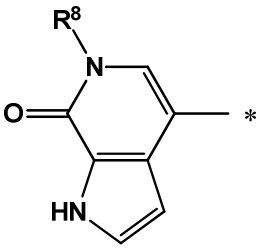
el anillo C se selecciona a partir de

i.  y ii.  ;

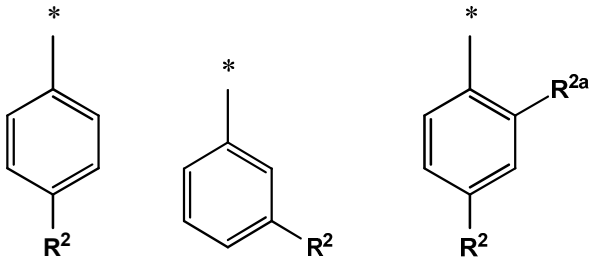
A se selecciona a partir de:

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 y  .

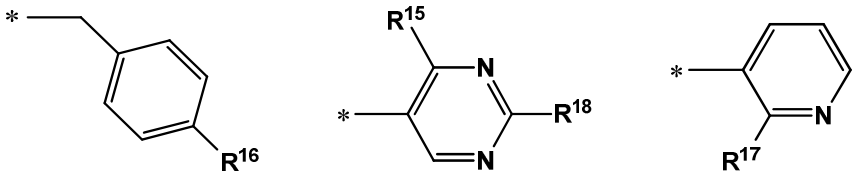
B se selecciona a partir de



, y .

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, -CH_2F,-CF3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

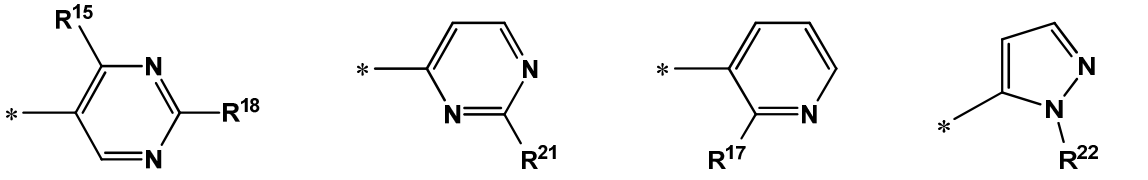


, , ,

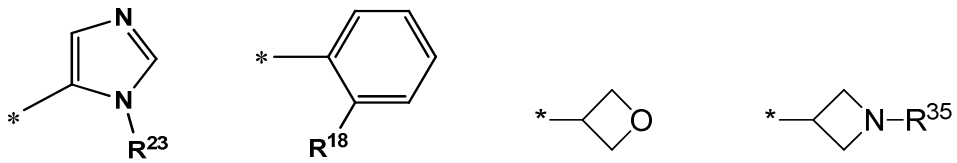


y ;

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, -$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,-(CH_2)-CH(OH)-CF_3,,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,



, , , ,



, , y ;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de bromo, chloro, fluoro,-O-CF_3 y-CF_3;

R^{2a} es fluoro;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{24} es metilo o –CHF_2;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

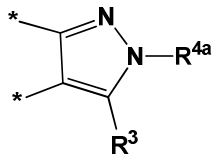
R^{35} es H, metilo,-$C(O)CH_3$ o-$C(O)OCH_2CH_3$;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

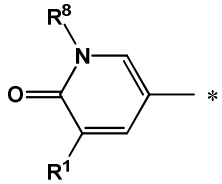
con la condición que

Cuando el anillo C es i:



,

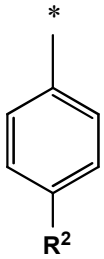
A es;



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



R^2 es cloro, flúor o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

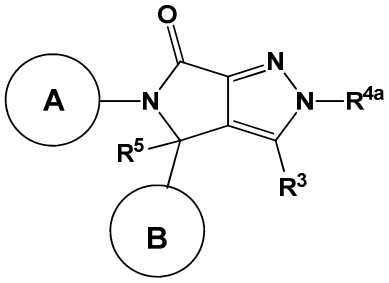
luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y

-CH_2OH.

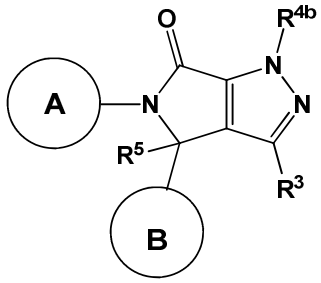
En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Por lo tanto de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la siguiente fórmula:



y



.

(Ii) (Iii)

Los datos dados a conocer en WO2013/08014A1 muestran que un enantiómero de los compuestos de pirazolopirrolidina poseen mayor actividad de p53-MDM2 y p53-MDM4. Para los ejemplos 139, 140, 141, 142, 143 y 144, el (S)-enantiómero muestra una actividad significativamente mayor. Sorprendentemente, para los compuestos de la presente invención, el antípoda óptico para los inhibidores de p53-MDM2 preferidos se encontró que poseen significativamente mayor actividad como inhibidores BRD4.

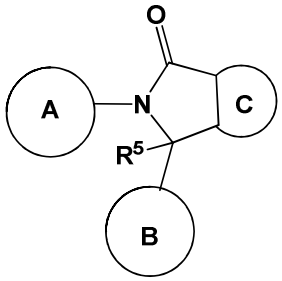
Por ejemplo, (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (ejemplo 48) y (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 49) tienen un IC_{50} de >6.7μM y 0.017μM respectivamente (ver tabla 1, a continuación).

DESCRIPCION DETALLADA

A continuación se describen una serie realizaciones (E) del primer aspecto de la invención, donde por conveniencia E1 es idéntico al mismo.

E1 Un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

E1.1 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **según**

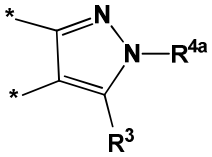


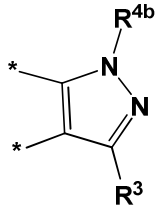
E1

(I)

en donde

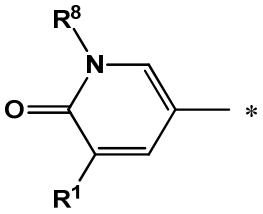
el anillo C se selecciona a partir de

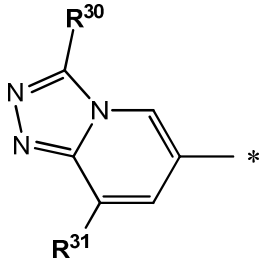


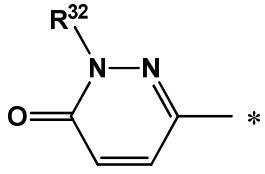
i. y 

ii. ;

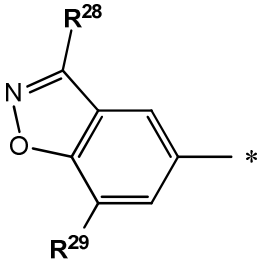
A se selecciona a partir de:

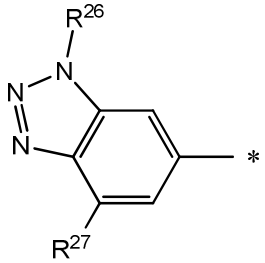


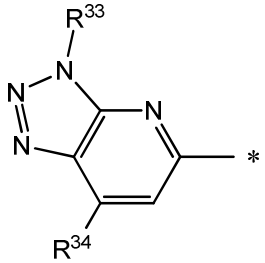
, 

, 

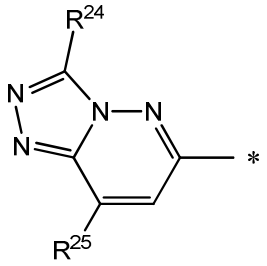
,



, 

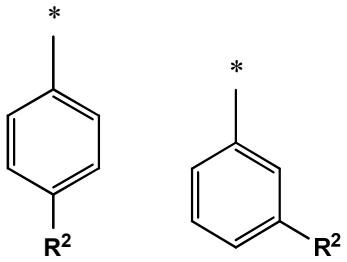
, 

,



;

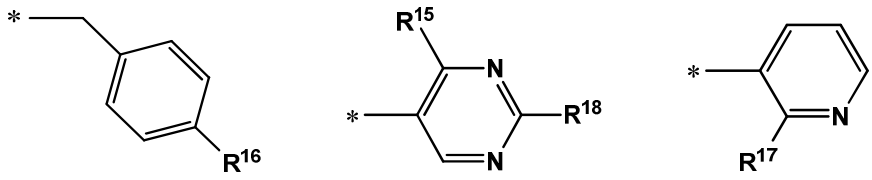
B se selecciona a partir de



y .

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo, -CH_2OCH_3 y-CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

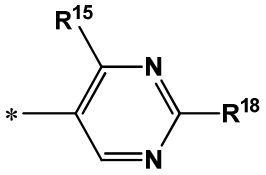
R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

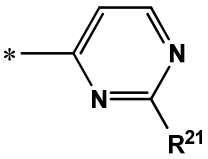


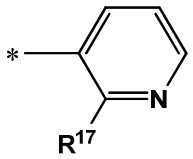
, y ;

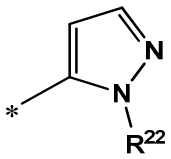
R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

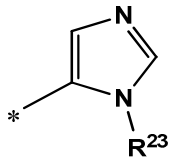
-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,



,


,


,


y


;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de cloro,-O-CF_3,-CF_3;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

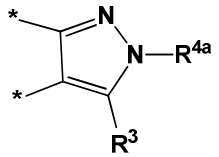
R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

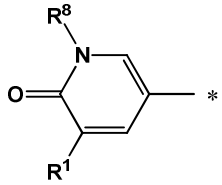
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

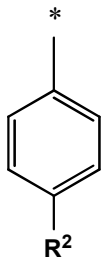
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:

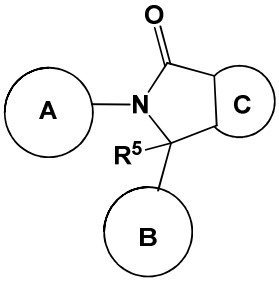


R^2 es cloro o-CF_3,

Y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo, CH_2OCH_3 y-CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

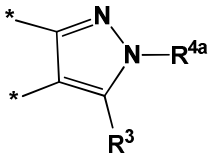
E1.2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1

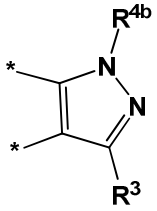


(I)

en donde

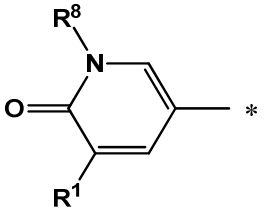
el anillo C se selecciona a partir de



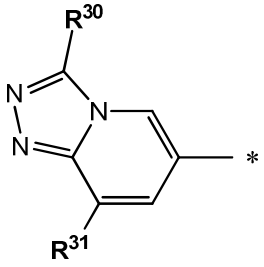


i. y ii. ;

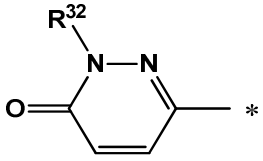
A se selecciona a partir de:



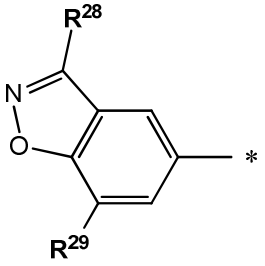
,



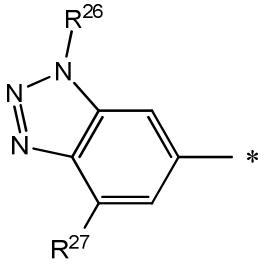
,



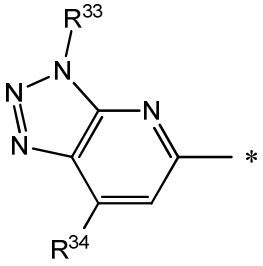
,



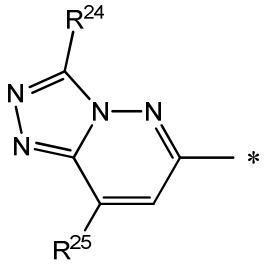
,



,

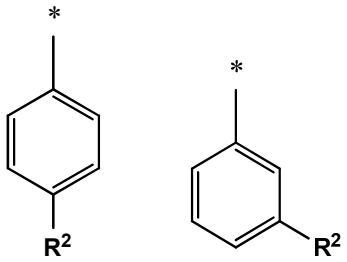


,



;

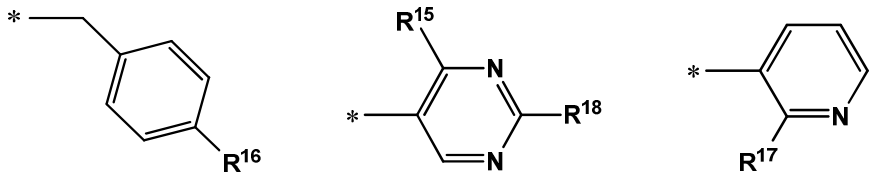
B se selecciona a partir de



y ;

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

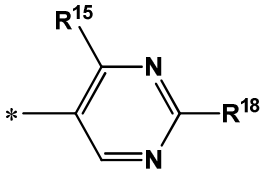
R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

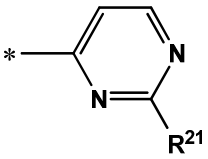


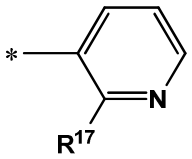
, y ;

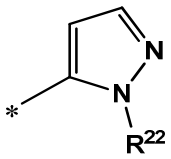
R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

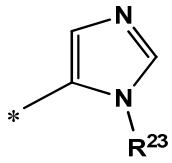
-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,



,


,


,


y


;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de cloro,-O-CF_3,-CF_3;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

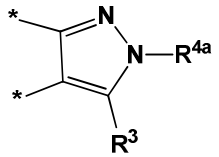
R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

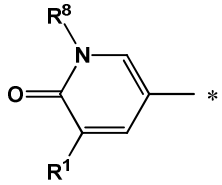
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

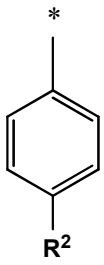
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:

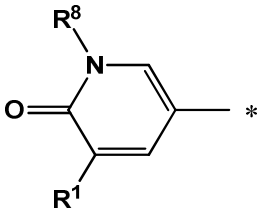
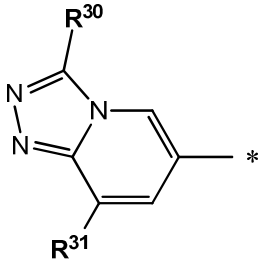
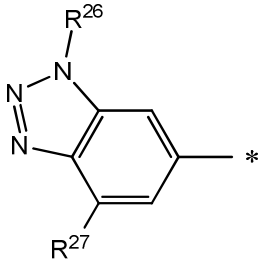


R^2 es cloro o-CF_3,

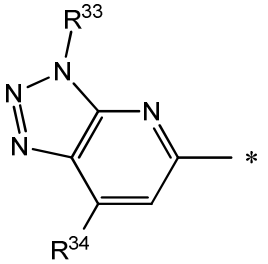
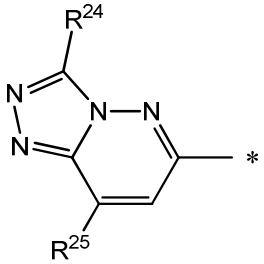
y el resto de los sustituyentes son como se defienen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

E2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de

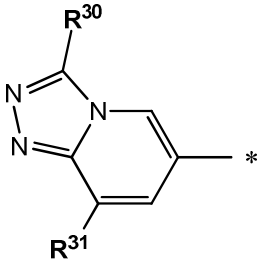
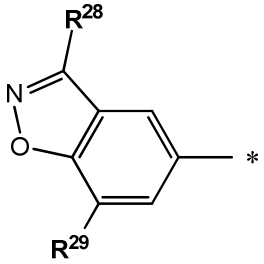
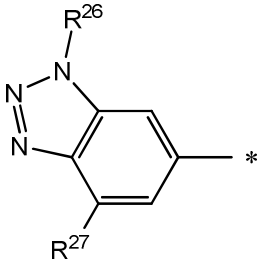




,

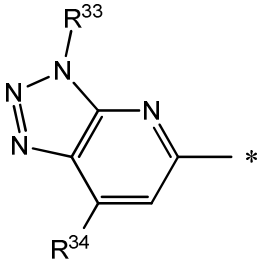
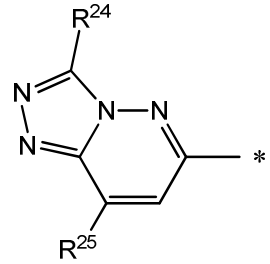



y ;

o A se selecciona a partir de

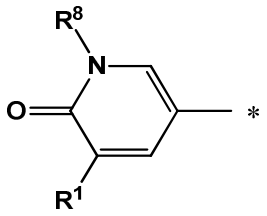




,

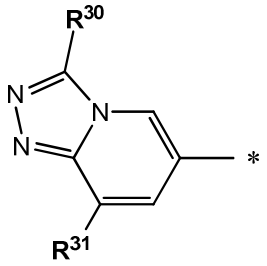
y .

E3 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



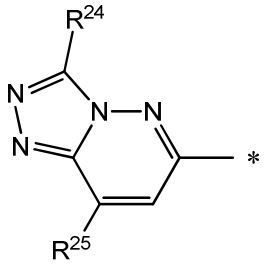
.

E4 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



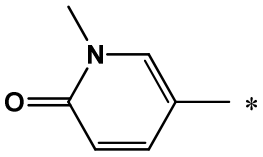
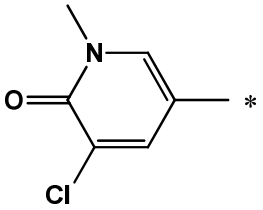
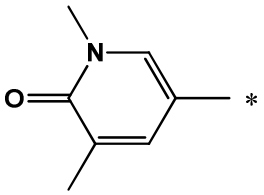
.

E5 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es

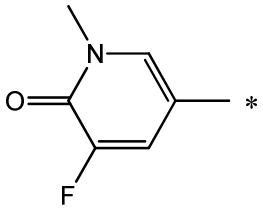
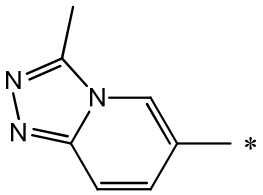
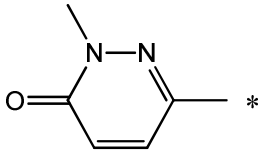


.

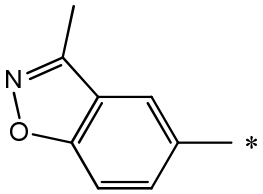
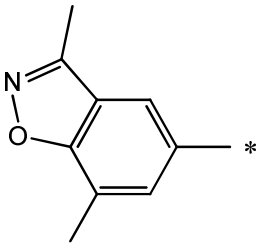
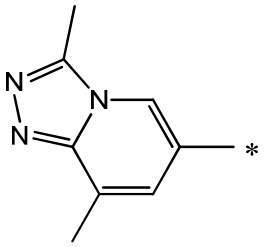
E6 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de

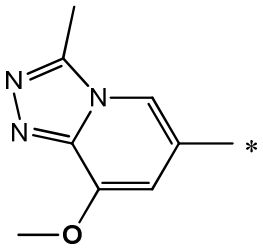
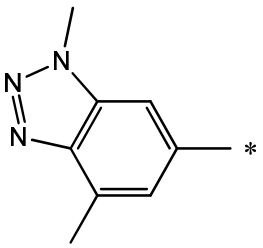
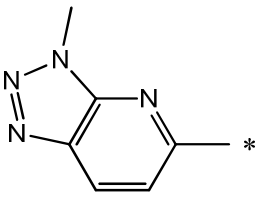
,

,

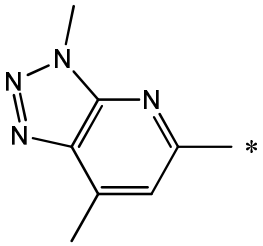
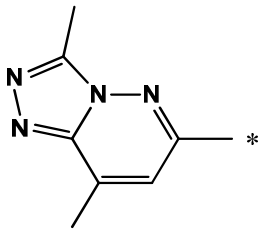
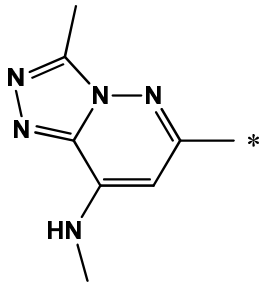




,

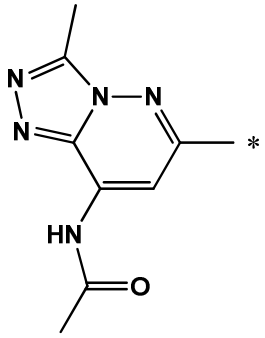




,

5

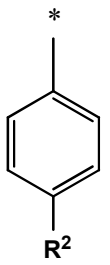




, y



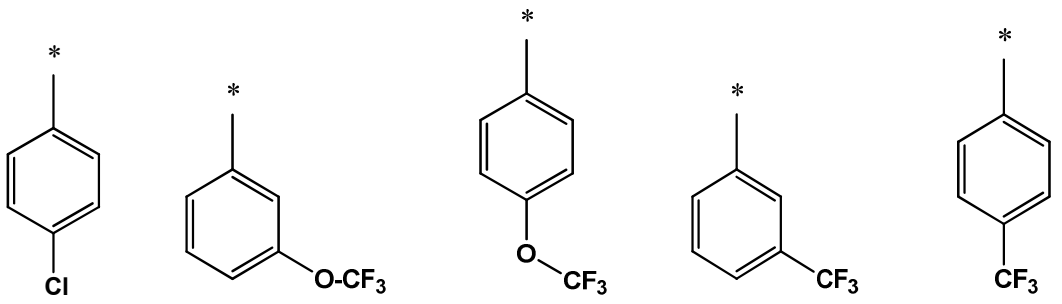
.

E7 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B es

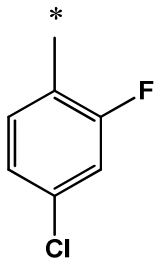


.

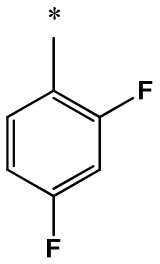
E8 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B se selecciona a partir de



, , , , y ; o B se selecciona a partir de



y

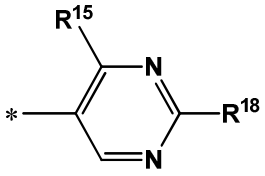


.

E9 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E8, en donde R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo, o R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

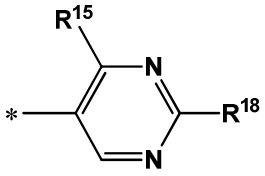
E10 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E9, en donde R^3 es metilo.

E11 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y



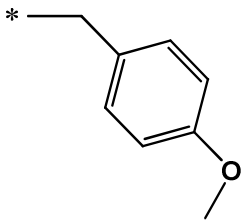
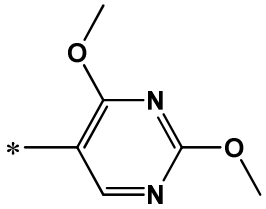
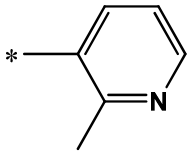
.

E12 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E11, en donde R^{4a} se selecciona a partir de ciclopropilo y

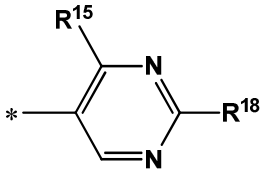
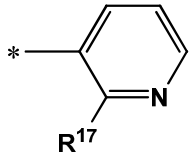
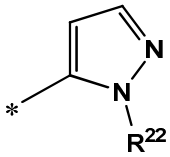


.

E13 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

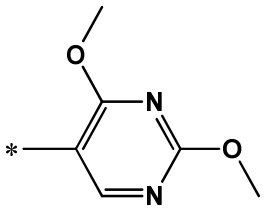
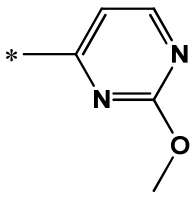
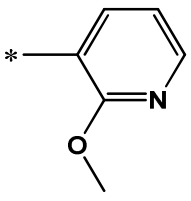
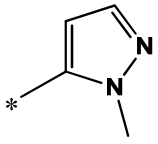

, 
y 
.

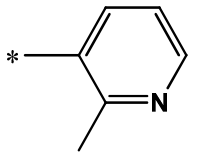
E14 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

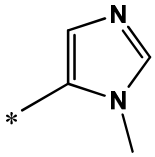

, 
y 
.

E15 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14, en donde R^{4b} es ciclopropilo.

E16 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, ciclobutilo,-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,


, 
, 
, 
,



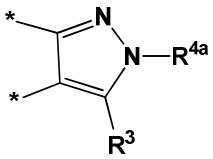
y  .

E17 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E16, en donde R^1 es metilo o cloro.

E18 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E17, en donde R^1 es metilo.

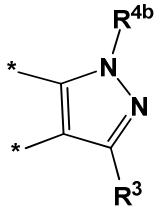
E19 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E18, en donde R^2 es cloro.

E20 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E13 y E17 a E19, en donde el anillo C es i:



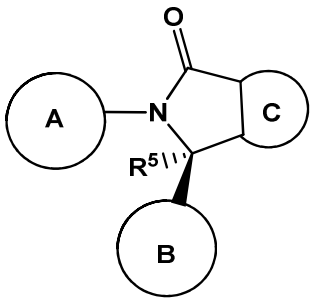
.

E21 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14 a E19, en donde el anillo C es ii:



.

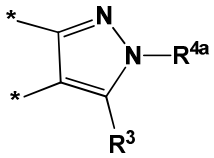
E22 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):

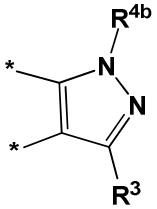


(Ia).

E23 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde el compuesto está presente como el racemato de las 2 formas enantioméricas (Ia) y (Ib) divulgadas en la presente.

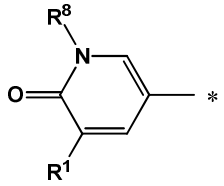
E24 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E3 y E6 a E23, con la condición que cuando en anillo C se selecciona a partir de



i. o ii 

,

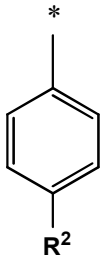
y A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



R^2 es cloro o-CF_3,

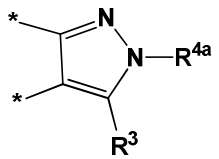
y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo, CH_2OCH_3 y CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

E25 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E11 a E20, E22 y E23,

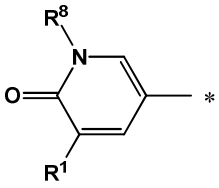
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

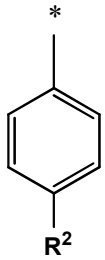
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:



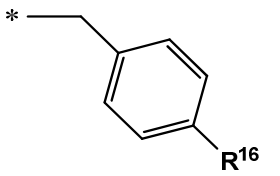
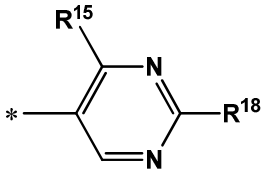
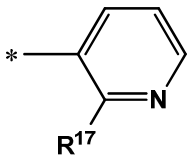
R^2 es cloro o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

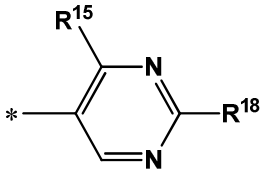
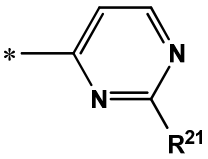
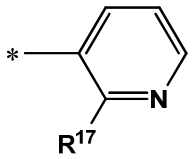
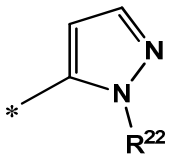
E26 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH y-$(CH_2)_2$-O-CH_3;

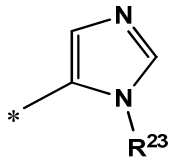
o R^{4a} se selecciona a partir de


,

y

.

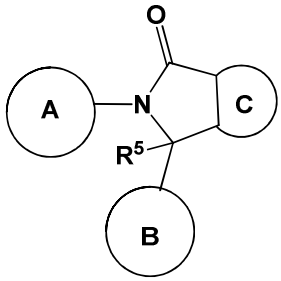
E27 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, y-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3;

o R^{4b} se selecciona a partir de





, , , y

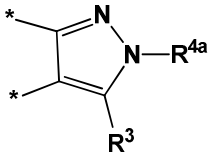
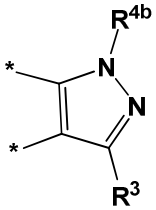

.

E28 un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

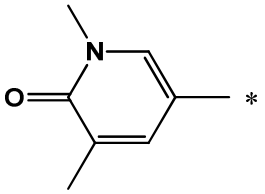
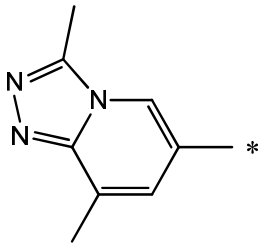
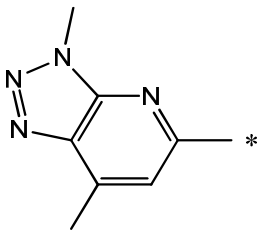

(I)

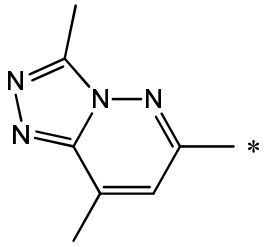
en donde

el anillo C se selecciona a partir de



i. y ii. ;

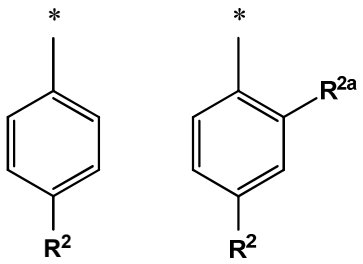
A se selecciona a partir de




, , y



;

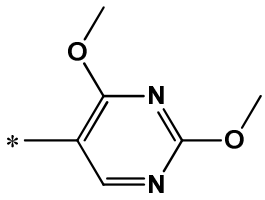
B se selecciona a partir de



y ;

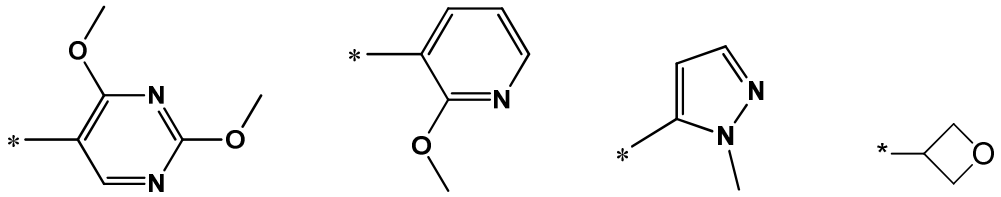
R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de alquilo (C1-C4) preferiblemente metilo o isopropilo; cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo; y



, ;

R^{4b} se selecciona a partir de H; alquilo (C1-C4), preferiblemente etilo o isopropilo; cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo;-$(CH_2)_2$-OH;-$(CH_2)_2$-O-CH_3;-C(O)-$N(CH_3)_2$;



; ; ; y ;

R^5 es H;

R^2 se selecciona a partir de cloro y flúor;

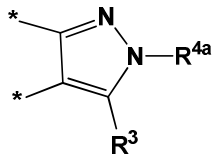
R^{2a} es flúor;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

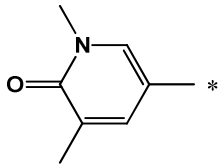
con la condición que

cuando el anillo C es i:



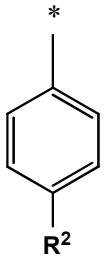
,

A es:



,

B es:



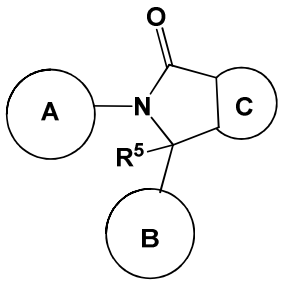
,

R^2 es cloro o flúor,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

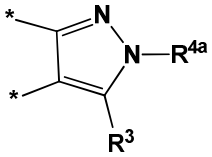
E29 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



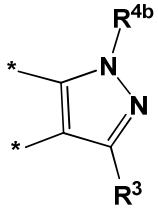
(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de

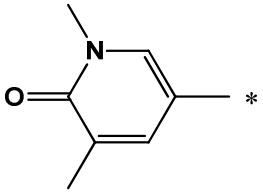


i. y

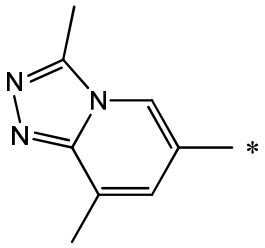


ii. ;

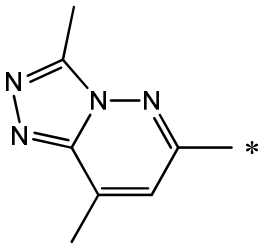
A se selecciona a partir de



,

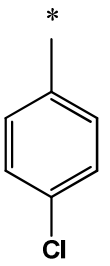


y



;

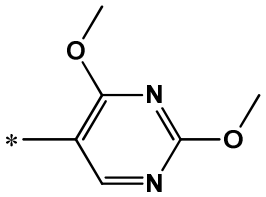
B es



;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo, y



, ;

R^{4b} se selecciona a partir de H y cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente R^{4b} es H o ciclopropilo;

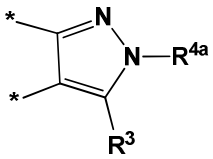
R^5 es H;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

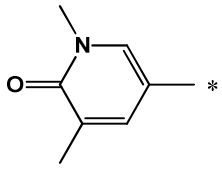
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

A es:



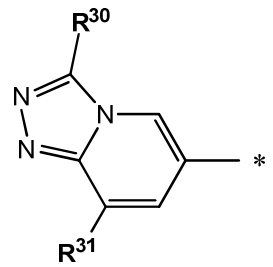
,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

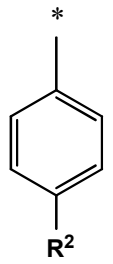
E30 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E4, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es



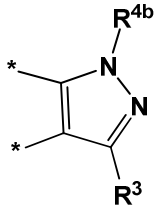
;

B es



;

C es ii:



;

R^2 es cloro,-OCF_3 o-CF_3;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 es metilo;

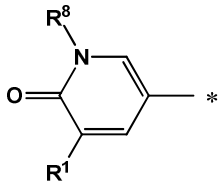
$R4^b$ es ciclopropilo;

R^{30} es metilo; y

R^{31} es H, metilo o metoxilo.

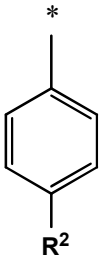
E31 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es



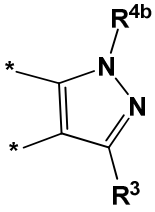
;

B es



;

C es ii:



;

R^2 es cloro,-OCF_3 o-CF_3;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 es metilo;

$R4^b$ es ciclopropilo;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor; y

R^8 es metilo.

E32 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-

(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-metilbenzo[d]-isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-

imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxi-etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida

Ejemplo 128: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-

5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 164: (R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 176: 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 188: (S)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

and

Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-

dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona **.**

E33 **Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E32, seleccionado a partir de**

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

y

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona.

E34 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E32 o E33, seleccionado a partir de

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

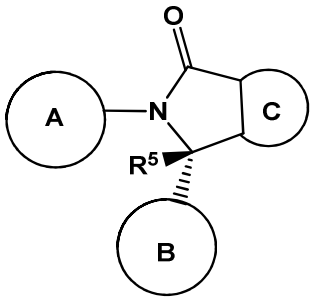
Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona; y

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona .

La presente descripción incluye compuestos de la estereoquímica como se muestra en la fórmula (Ib):



(Ib).

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos del presente invento" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos y sales de los mismos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente rotulados (incluyendo sustituciones de deuterio), así como también fracciones inherentemente formadas.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o- trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto del invento. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico,

ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro / clorhidrato, clorteofilonato, citrato, ethandisulfonate, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / hidrógeno fosfato / fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotopicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotopicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado

como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D_2O, d_2-acetona, d_2-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Formadores de co-cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, preservativos, fármacos, fármacos estabilizadores, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de el compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por proteínas BET, o (ii) asociada con actividad de proteínas BET, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de proteínas BET; o (2) reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o (3) reducir o inhibir la expresión de BET. En otra realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de proteínas BET.

Un “proteína BET” es una proteína codificada por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. A menos que se indique otra cosa las "proteínas BET" o "proteína BET" se usan en este documento en las formas singulares y plurales de manera intercambiable, y el uso de cualquiera de las dos no es limitante. A menos que se indique otra cosa "proteínas BET" incluye todos, o cualquier combinación de, estas proteínas codificadas.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo(C3-C6)" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo C3-6 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo(C1-C4)" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo C1-4 incluyen metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo y terc- butilo.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.,* "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)- . En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)- . Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

COMPOSICIONES:

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, vehículos

farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, la composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con o más de:

a) diluyentes, *ej*., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante

técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas

de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptables, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, ej., propiedades moduladoras de la proteína BET, por ejemplo, como se indica en pruebas según lo dispuesto en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Con respecto a su actividad como inhibidores de BET, los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal aceptable farmacéuticamente o libre, son útiles en el tratamiento de condiciones que están mediadas por la actividad de las proteínas BET, como el cáncer, y / o que son sensibles (es decir, sobre todo de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de una proteína BET, más especialmente una enfermedad o trastorno como se ha mencionado en el presente documento a continuación.

Los compuestos de la invención se cree que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos tales como el cáncer. En particular, dichos cánceres incluyen tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejido blando o un sarcoma, tales como liposarcoma, rabdomiosarcoma o cáncer de hueso, por ejemplo, osteosarcoma, un carcinoma, tal como de cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, de ovario, colon, recto, prostata, páncreas, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), de vagina o tiroides, un glioblastoma, meningioma, glioma, mesotelioma, un tumor neuroendocrino, tal como neuroblastoma, un mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de cabeza y cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una neoplasia de origen a partir de sangre o de médula ósea, una leucemia, como la leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia linfocítica crónica de células B, un linfoma, tales como de origen de células B-o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL), carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET, y las metástasis en otros órganos .

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una neoplasia de origen a partir de sangre o médula ósea; una leucemia como la leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica de células B; un linfoma, tal como de origen en células B-o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL); carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET; un tumor neuroendocrino, como

neuroblastoma; un mieloma múltiple; un cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas); y un cáncer de colon.

Los compuestos de la invención también pueden ser de uso en el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares, y/o como agentes antivirales.

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de proteínas BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad la cual se trata mediante la inhibición de una proteína BET, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1-1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos

aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

ENSAYOS

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada por los siguientes métodos.

Ensayos in vitro de unión a TR-FRET para BRD2, BRD3 y BRD4:

Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contenía diluciones en serie de 8 puntos de 40 compuestos de prueba, además de 16 controles superiores y 16 inferiores. Las etapas de manipulación de líquidos y la incubación se realizaron en un equipo Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo CatX, Perkin Elmer / Caliper Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50nl por pozo de solución de compuesto en 90% de DMSO en un Nanodispensador de Humming Bird (Zinsser Analytic). El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína con un dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM de NaCl, de 45 nM His-Brd2 (60 a 472) o de 45 nm His-Brd3 (20-477) o 45 nm His-Brd4 (44-477) todas las proteínas producidas en el laboratorio) y 4.5µL por pocillo de solución de péptido (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM NaCl, 60 nM acetil-histonas H4 (ACK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50

mM de NaCl, anticuerpo anti-His6 marcado con Eu 3 nM, 21Nm estreptavidina-aloficocianina). Después de 35 minutos de incubación a 30 °C, las placas se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Las concentraciones que causan una inhibición del 50% (valores de CI_{50}) se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones del compuesto por análisis de regresión no lineal.

Ensayo in vitro AlphaScreen vinculante para CREBBP

Para evaluar la selectividad del dominio de bromo, hemos creado un ensayo de unión utilizando la el dominio de bromo codificado por el gen CREBBP. Los compuestos se ensayaron en el ensayo CREBBP con un protocolo similar, sin embargo usando un "AlphaScreen" (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada, Perkin Elmer) como equipo de detección en lugar de TR-FRET. El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína de dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 324nM His-CREBBP (1081 a 1197) (producción de encargo en Viva Biotech Ltd .)) y 4.5µL por pozo de solución de péptido (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 120 nM-acetil histona H4 (ACK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 45µg/ml perlas aceptoras de quelato de Ni, 45µg/mL perlas donantes de estreptavidina) (Perkin Elmer)). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto por análisis de regresión no lineal.

Para más perfiles de selectividad del dominio de bromo, se realizaron ensayos de panel adicionales usando protocolos analógicas con pequeñas modificaciones específicas para el ensayo individuo, ya sea utilizando TR-FRET o AlphaScreen para la detección.

Preparación de las diluciones de los compuestos

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos de la matriz de fondo plano o en forma de V de 1,4 ml que llevan una matriz 2D única. Las soluciones madre se almacenaron a 2 ºC si no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba de los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner con lo que se genera una hoja de trabajo que guió los pasos de trabajo subsiguientes.

Las diluciones del compuesto se realizaron en placas de 96 pozos. Este formato permitió el ensayo de como máximo 40 compuestos de ensayo individuales a 8 concentraciones (puntos

individuales), incluyendo los 4 compuestos de referencia, si se desea (inhibidores conocidos apuesta de la técnica anterior, para este y otros ensayos del tipo descrito en este documento). El protocolo de dilución incluido la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de Pre-dilución: Se usaron placas Polipropileno de 96 pozos como placas de pre-dilución. Un total de 4 placas de pre-dilución se prepararon incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto estándar a A11 y uno de control de DMSO a A12. Todos los pasos de dilución se realizaron en un robot HamiltonSTAR.

Placas Maestras: Se transfieren 30µL de diluciones de los compuestos individuales, incluyendo compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" a una "placa principal" de 384 pozos que incluye las siguientes concentraciones 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 y 3µM, , respectivamente, en 90% de DMSO.

Las placas de ensayo: A continuación se prepararon "placas de ensayo" idénticas con la pipeta de 50nL cada una de las diluciones del compuesto de las "placas principales" en "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un dispensador HummingBird de 384 canales. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se realizó en un volumen total de 13.55µL. Esto llevó a una concentración final de compuesto 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 y 0.011µM y una concentración final de DMSO de 0,37% en el ensayo.

Ensayo de inhibición de crecimiento celular

Se emplearon las líneas celulares de leucemia humana de MT-4-11, THP-1 y K-562 para caracterizar el efecto de los inhibidores de BET en la proliferación celular y la viabilidad. Las células se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos (ATCC) y se cultivaron a 37 ° C en una incubadora humidificada al 5% de CO_2 en los siguientes medios: MV-4-11: alta glucosa DMEM (Animed # 1-26F01-I), 10 % de FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM de L-glutamina (Animed # 5-10K50), 1 mM de piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P); K-562: MEM de Iscove (Animed # 1-28F16-I), el 10% de FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-glutamina (Animed # 5-10K50), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P); THP-1: RPMI-1640 (Animed # 1-41F01-I), 10% de FCS (Animed # 2-01F26-I), 2 mM de L-glutamina (Animed # 5-10K50), HEPES 10 mM (Animed # 5-31F100), 1 mM piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P). Las líneas de AML MV-4-11 y THP-1 son muy sensibles a los inhibidores de BET y muestran la muerte masiva de células ante la inhibición BET (Zuber et al., Naturaleza, 478 (2011), 524-8). La supresión de la proliferación celular mediada mediada por el compuesto / viabilidad se evaluó mediante la cuantificación de los niveles celulares de ATP utilizando el reactivo CellTiter-

Glo (CTG) (Promega). Brevemente, las células fueron sembradas en 20 µl de medio fresco en placas de 384 pozos, seguido de la adición de 5 µl de medio que contiene diluciones del compuesto a 5 veces su concentración final previsto. Los efectos de dosis-respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie de 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 4 días a 37 ° C y 5% de CO_2, el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular se cuantificó tras la adición de 20 µl de CTG y la cuantificación de luminiscencia (tiempo de integración: 100 ms) como por manual de proveedor, utilizando un lector de placas Tecan M200 multi-modo correspondientemente equipado (TECAN, Suiza). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en pozos que contienen medio, pero no hay células, se restó de todos los puntos de datos. Para permitir la diferenciación de compuestos citotóxico y citostáticos, el número de células viables se evalúa en relación a la observada en el momento de la adición del compuesto usando una placa de células separada (día 0). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre la proliferación celular / viabilidad se expresa como porcentaje de fondo y lectura de luminiscencia corregida del día 0-y obtenida para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que se establece como 100%, mientras que la lectura de luminiscencia para los pozos que contienen el medio se establece como-100%. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC_{50}) del crecimiento total (TGI) se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiada.

Ensayo de formación de focos Nut

Las células de carcinoma de la línea media NUT HCC2494 (que expresan BRD4-NUT-fusión) se obtuvieron de la Universidad de suroccidental de Texas y se cultivaron en medio RPMI-1640 que contiene 10% de suero fetal bovino a 37 °C en una incubadora humidificada al 5%de CO2.

La inhibición mediada por el compuesto de la actividad de BRD4 se controló mediante la cuantificación de la cantidad y la intensidad de la energía nuclear de los focos BRD4-NUT mediante microscopía de inmunofluorescencia automatizada. Brevemente, 5.000 células en 20 µl de medio fresco se sembraron en placas de 384 pozos recubiertas previamente-poli-D-lisina y se incubaron durante la noche a 37 ° C y 5% de CO_2, seguido de la adición de 5 µl de medio que contenía diluciones del compuesto en 5 veces su concentración final prevista. Losfectos de dosis-respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 24 horas a 37 ° C y 5% de CO_2, las células se fijaron mediante incubación con 3,7% de formaldehído durante 10 min, seguido de la tinción de inmunofluorescencia de conejo anti-NUT (Tecnologías de Señalización Celular, Cat # 3625)

como anticuerpo primario, y de cabra anti-conejo marcado con AlexaFluor488 (Invitrogen, Cat. # A11008) como anticuerpo secundario (este último se complementa con 1 mg / ml Hoechst33342 como tinte de ADN). Se obtuvieron imágenes de las placas de ensayo utilizando los conjuntos de filtros apropiados en la plataforma Cellomics VTi de microscopía de fluorescencia automatizada (ThermoFisher Scientific) y el promedio de la población de que el número de focos NUT por núcleo se cuantifica utilizando el algoritmo de análisis de imágenes Cellomics Detección con BioApplication (ThermoFisher Scientific). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre el número y la intensidad de los focos NUT se expresa como porcentaje del valor obtenido para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que fue establecido como 100. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC_{50}) de los parámetros de lectura antes mencionados se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiado.

El uso de ensayos bioquímicos y celulares como se describe anteriormente, los compuestos de la invención exhiben una eficacia inhibidora como se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2.
Denota ejemplo de referencia

Tabla 1 Valores IC50 bioquímicos

	IC50 (μM)			
Ejemplo	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.14			
2	0.17			
3	0.40	0.58	0.52	
4	0.23			
5	0.36	0.73	0.37	5.6
6	0.19	0.35	0.18	3.5
7	0.072	0.10	0.067	
8#	31	36	27	
9	0.17	0.21	0.18	

10	0.15	0.15	0.13	
11	0.13	0.14	0.10	
12#	> 37	> 37	> 37	
13	0.13	0.18	0.15	
14	0.46			
15#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
16	0.081	0.10	0.066	
17	0.14	0.18	0.097	1.3
18#	23	30	27	
19	0.073	0.078	0.065	
20	0.088	0.13	0.077	1.1
21	0.047	0.048	0.043	
22#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
23	0.066	0.099	0.074	3.9
24	0.15	0.23	0.15	5.9
25	0.26	0.27	0.25	
26	0.15	0.21	0.14	
27	0.095	0.31	0.18	3.8
28	0.14	0.32	0.16	3.3
29#	31	28	25	
30	0.031			
31	0.52	0.69	0.47	
32	0.66	1.2	0.89	

33	0.73	1.2	0.92	> 37
34	0.11	0.095	0.11	5.2
35	0.15	0.14	0.16	7.4
36	0.066	0.057	0.059	3.6
37	0.17	0.14	0.14	1.2
38	0.062	0.049	0.076	1.9
39	0.12	0.078	0.091	0.96
40	0.22	0.16	0.15	0.74
41	0.096	0.075	0.085	0.38
42	0.10	0.091	0.089	0.45
43	0.12	0.10	0.11	0.66
44	0.21	0.17	0.28	3.9
45	0.085	0.060	0.10	4.8
46	0.087	0.13	0.10	4.7
47	0.27	0.21	0.28	1.5
48[#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
49	0.017	0.015	0.019	1.3
50[#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
51	0.020	0.017	0.021	1.4
52	0.087	0.063	0.069	5.7
53	0.13	0.098	0.12	
54	0.26	0.48	0.30	> 37
55	0.15	0.098	0.079	0.6

56	0.095	0.069	0.061	0.56
57	0.12	0.27	0.13	6.8
58	0.41	0.56	0.29	8.2
59	0.39	0.61	0.48	7.3
60	0.14	0.16	0.12	8.8
61[#]	> 37	> 37	> 37	> 37
62	0.067	0.060	0.072	1.7
63	0.090	0.13	0.088	2.5
64	0.13	0.18	0.11	0.4
65	0.20	0.24	0.13	0.42
66	0.12	0.16	0.11	2.6
67	0.024	0.043	0.028	2.8
68	0.044	0.037	0.040	0.95
69	0.027	0.026	0.028	4.1
70	0.024	0.031	0.029	11
71	0.053	0.041	0.058	5.9
72	0.079	0.060	0.073	8.2
73	0.21	0.20	0.20	2
74	0.067	0.071	0.091	6.4
75				
76	0.12	0.10	0.10	2.9
77	0.13	0.12	0.12	1.9
78	0.063	0.079	0.057	3.1

79	0.078	0.11	0.086	11
80	0.035	0.059	0.036	5
81	0.11	0.12	0.097	0.92
82	0.068	0.097	0.096	6.5
83	0.091	0.12	0.097	6.1
84	0.028	0.037	0.0615	> 37
85	0.014	0.024	0.016	8.3
86	0.039	0.052	0.044	4.8
87	0.050	0.072	0.059	9.8
88				
89	0.047	0.060	0.057	2.5
90	0.015	0.028	0.028	> 37
91				
92	0.019	0.029	0.027	14.9
93	0.027	0.045	0.031	3.1
94	0.024	0.025	0.028	0.65
95	0.064	0.063	0.073	7.7
96	0.78	0.66	0.80	18
97	0.089	0.088	0.12	3.6
98				
99[#]	7.8	6.0	7.6	> 37
100	0.025	0.028	0.027	4.2
101	0.034	0.043	0.036	19

102	0.059	0.072	0.055	> 37
103#	11	5.3	6.1	> 37
104	0.013	0.014	0.015	1.2
105	0.068	0.13	0.15	> 37
106#	2.2	2.9	4.4	> 37
107	< 0.011	0.014	0.013	6.9
108	0.14	0.21	0.28	> 37
109	0.017	0.027	0.027	> 37
110	0.012	0.018	0.014	> 37
111	0.017	0.032	0.024	29.7
112#	> 37	> 37	> 37	> 37
113	0.067	0.086	0.12	> 37
114	0.027	0.035	0.037	> 37
115	0.043	0.048	0.046	1.2
116	0.032	0.036	0.032	15
117	0.039	0.034	0.038	> 37
118#	30	> 37	> 37	> 37
119	0.013	0.019	0.017	8.9
120	0.055	0.078	0.083	4.3
121#	4.0	5.3	5.4	> 37
122	< 0.011	0.012	< 0.011	> 37
123#	14	13	13	
124	25	29	37	> 37

125	0.025	0.032	0.032	21
126	1.1		> 37	> 37
127[#]	5.7	4.4	5.1	> 37
128	0.036	0.030	0.037	3.7
129	0.038	0.040	0.033	25
130	0.042	0.053	0.053	19
131	0.036	0.046	0.052	30
132	0.067	0.081	0.089	4.8
133	0.079		0.080	
134	0.16	0.19	0.13	
135	0.14	0.15	0.13	> 37
136	0.11	0.14	0.13	4.3
137	0.080	0.092	0.10	> 37
138	0.29		0.24	
139	0.19	0.16	0.12	
140	0.32	0.42	0.44	15
141	0.17	0.18	0.13	1.5
142	0.19	0.18	0.15	4.6
143	0.30	0.33	0.27	> 37
144	0.15	0.16	0.14	
145	0.14	0.18	0.19	> 37
146	0.15	0.19	0.20	
147	0.13	0.14	0.12	

148	0.27	0.22	0.16	4.1
149	0.03	0.036	0.039	6.9
150	0.11	0.14	0.12	4.6
151	0.13	0.15	0.16	> 37
152	0.078	0.10	0.11	3.1
153	0.14	0.16	0.13	12
154	0.091	0.12	0.12	> 37
155	0.087	0.08	0.076	11
156	0.049	0.059	0.077	> 37
157	0.077	0.077	0.20	> 37
158	0.082	0.098	0.093	3.3
159	0.046		0.050	6.6
160	0.030		0.052	4.4
161	0.021	0.033	0.024	
162	0.041	0.039	0.042	3.7
163	< 0.011	0.023	0.020	11
164	0.013	0.020	0.013	5.1
165	0.015	0.017	0.023	4.6
166	< 0.011	0.016	0.013	14
167	0.040	0.042	0.045	12
168	0.059	0.071	0.030	11
169	0.071	0.12	0.060	2.6
170	0.015	0.016	0.013	0.63

171	0.14	0.14	0.093	1.5
172	0.097	0.22	0.11	> 37
173	0.058	0.079	0.087	> 37
174	0.052	0.11	0.072	12
175	0.034	0.072	0.037	13
176	0.10	0.12	0.090	> 37
177	0.016		0.030	11
178	0.066	0.068	0.062	32
179	0.095	0.092	0.09	3.9
180	0.083	0.089	0.071	2.4
181	0.034	0.062	0.040	> 37
182	0.046	0.12	0.051	27
183	0.082		0.075	> 24
184	0.029	0.047	0.036	24
185	< 0.037	0.071	0.036	14.2
186	0.069	0.14	0.061	6.1
187	0.027		0.042	33
188	0.031	0.041	0.040	19
189	0.029	0.040	0.033	3.8
190	0.022	0.028	0.025	12
191	0.025	0.069	0.031	10
192	0.039	0.053	0.044	7.1
193	0.055	0.13	0.080	16

194	0.045	0.090	0.065	5.2
195	< 0.011	0.020	0.016	> 37
196	0.19	0.27	0.17	2.8

Table 2: Valores IC50 celulares

Ejemplo	MV-4-11 GI50 (μM)	MV-4-11 TGI (μM)	THP-1 GI50 (μM)	THP-1 TGI (μM)	K-562 GI50 (μM)	K-562 TGI (μM)	HCS Brd4-NUT IC50 (μM)
7	0.0711	0.107	0.103	0.191	0.632	> 10	
16	0.0758	0.116	0.101	0.207	0.624	> 10	
18[#]	3.33	4.04	> 10	> 10	> 10	> 10	
19	0.0258	0.043	0.0746	0.125	0.242	> 10	0.118*
21	0.0223	0.0378	0.0366	0.0687	0.266	> 10	
26	0.204	0.317	0.297	0.772	1.50	> 10	0.698*
27	0.0559	0.158	0.12	0.363	0.463	> 10	
34	0.0828*	0.140*	0.162*	0.321*	0.601*	> 10*	0.202*
35	0.105*	0.2295*	0.239*	0.427*	0.905*	> 10*	
36	0.0534*	0.0927*	0.103*	0.191*	0.430*	> 10*	
44	0.217	0.329	0.308	0.484	0.658	> 10	0.164*
45	0.251	0.373	0.357	0.698	0.994	> 10	
46	0.115	0.166	0.177	0.323	0.37	> 10	
47	0.113	0.158	0.414	0.755	0.709	> 10	
49	0.0241*	0.0394*	0.0290*	0.0603*	0.120*	> 10*	0.0341*

51	0.0519*	0.0883*	0.0725*	0.126*	0.318*	> 10*	0.0764*
52	0.0974	0.156	0.198	0.345	0.424	> 10	0.117*
53	0.249	0.372	0.374	0.685	0.953	> 10	
54	0.458	0.661	0.637	1.43	1.53	> 10	0.490*
55	0.0891	0.123	0.231	0.364	0.400	> 10	0.0541*
56	0.0574	0.0981	0.0702	0.124	0.265	> 10	
57	0.0695	0.109	0.117	0.24	0.48	> 10	
58	0.0944	0.157	0.189	0.38	1.14	> 10	
59	0.22	0.325	0.317	0.598	1.25	> 10	
60	0.0869	0.154	0.166	0.302	0.456	> 10	
61[#]	0.948	1.09	2.43	> 10	> 10	> 10	
62	0.0584	0.105	0.0977	0.174	0.316	> 10	
63	0.0258	0.0509	0.0619	0.115	0.314	> 10	
64	0.0276	0.0423	0.0648	0.113	0.292	> 10	
65	0.0675	0.109	0.121	0.217	0.554	> 10	
66	0.0677	0.106	0.126	0.248	0.908	> 10	
67	0.00855	0.0196	0.0203	0.0385	0.0474	> 10	
68	0.0301	0.0692	0.0477	0.117	0.157	> 10	
69	0.0274	0.0466	0.0442	0.0983	0.135	> 10	
70	0.00902	0.0131	0.0122	0.0305	0.0608	> 10	0.0114
71	0.0666	0.103	0.0756	0.178	0.345	> 10	
72	0.100	0.164	0.223	0.408	0.766	> 10	0.141
73	3.02	4.40	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

74	0.0958	0.103	0.142	0.327	0.459	> 10	0.0442
75	0.128	0.202	0.368	0.715	1.02	> 10	0.177
76	0.0532	0.107	0.140	0.300	0.339	> 10	0.106
77	0.0888	0.132	0.178	0.370	0.569	> 10	0.0995
78	0.052	0.0855	0.0854	0.223	0.392	> 10	0.0395
79	0.348	0.42	0.255	0.461	0.92	> 10	0.15
80	0.356	0.472	0.354	1.03	0.868	> 10	0.178
81	0.0956	0.13	0.261	0.422	0.883	> 10	0.0743
82	0.0948	0.139	0.222	0.406	0.92	> 10	0.0294
83	0.100	0.145	0.164	0.396	0.719	> 10	0.0968
84	0.0583*	0.0980*	0.0869*	0.1625*	0.384*	> 10*	0.0920*
86	0.0346	0.0548	0.0638	0.123	0.229	> 10	0.0384
87	0.0164	0.0288	0.0235	0.0598	0.128	> 10	0.0173
89	0.0465	0.0673	0.0406	0.119	0.442	> 10	0.0443
90	0.0255	0.0436	0.051	0.115	0.276	> 10	0.0450
91	0.633	0.978	0.908	1.44	2.68	> 10	0.736
92	0.0109	0.0175	0.0192	0.0395	0.065	> 10	0.00701
93	0.0135	0.0226	0.0264	0.0518	0.08	> 10	0.0179
94	0.0195	0.0318	0.0344	0.0765	0.0969	> 10	0.0219
95	0.140	0.270	0.245	0.411	0.868	> 10	0.191
96	0.894	1.24	1.26	2.55	5.90	> 10	2.01
97	0.0680	0.120	0.164	0.274	0.684	> 10	0.145
99#	2.00	4.31	2.84	> 10	> 10	> 10	8.86

100	0.0405	0.0582	0.0880	0.153	0.264	> 10	0.0421
101	0.0257	0.0447	0.0530	0.102	0.261	> 10	0.0661
102	0.0875	0.141	0.140	0.304	0.653	> 10	0.23
103#	3.59	6.54	7.29	> 10	> 10	> 10	> 10
104	0.00997	0.0191	0.0262	0.0450	0.0576	> 10	0.0113
105	0.102	0.164	0.188	0.335	0.729	> 10	0.0986
106#	0.649	1.48	2.11	4.68	4.06	> 10	2.24
107	0.00728	0.0113	0.00818	0.0199	0.0379	> 10	0.00290
108	0.267	0.445	0.397	0.832	1.51	> 10	0.635
109	0.0186	0.0381	0.0398	0.0904	0.269	> 10	0.0438
110	0.00525	0.0102	0.0106	0.0198	0.0503	> 10	0.00642
111	0.0162	0.0306	0.0220	0.0484	0.177	> 10	0.0343
112#	0.758	1.21	1.28	3.17	2.81	> 10	3.35
113	0.0840	0.127	0.112	0.234	0.511	> 10	0.151
114	0.0204	0.0443	0.0304	0.0765	0.187	> 10	0.0232
115	0.0224*	0.0482*	0.0348*	0.0712*	0.142*	> 10*	0.0397*
116	0.0125	0.0301	0.0188	0.0354	0.0812	> 10	0.0270
117	0.0186	0.0391	0.0318	0.0671	0.150	> 10	0.0243
118#	1.64	3.35	3.16	> 10	> 10	> 10	> 10
119	0.00615	0.0116	0.00945	0.0226	0.0620	> 10	0.0125
120	0.0557	0.106	0.0792	0.165	0.402	> 10	0.0654
121#	0.830	1.23	2.11	5.03	9.71	> 10	6.11
122	0.00341*	0.00842*	0.00432*	0.0107*	0.0241*	> 10*	0.00730*

123#	2.87*	5.81*	5.88*	> 10*	9.40*	> 10*	8.91*
124#	0.296*	0.730*	0.695*	1.54	2.52*	> 10*	1.73*
125	0.0187	0.0399	0.0258	0.0473	0.101	> 10	0.0323
126	0.404*	0.682*	0.576*	1.15*	4.15*	> 10*	0.587*
127#	2.26	4.49	4.23	> 10	> 10	> 10	> 10
128	0.0345	0.0734	0.0646	0.107	0.183	> 10	0.0533
129	0.0145*	0.0290*	0.0226*	0.0429*	0.0989*	> 10*	0.0310*
130	0.0161	0.0267	0.0357	0.0813	0.195	> 10	0.0139
131	0.0245	0.0405	0.0597	0.119	0.215	> 10	0.0277
132	0.0523	0.0995	0.107	0.233	0.427	> 10	0.0686
133	0.069	0.102	0.166	0.327	0.451	> 10	0.0647
134	0.117	0.187	0.161	0.291	0.574	> 10	0.0922
135	0.0799	0.126	0.0861	0.2	0.616	> 10	0.0934
136	0.0282	0.041	0.0802	0.186	0.335	> 10	0.0928
137	0.0231	0.0421	0.064	0.116	0.248	> 10	0.0577
138	0.251	0.353	0.904	1.51	2.06	> 10	0.845
139	0.0729	0.107	0.19	0.399	0.591	> 10	0.366
140	0.106	0.154	0.392	0.925	1.37	> 10	0.435
141	0.136	0.222	0.281	0.527	1.19	> 10	0.231
142	0.0793	0.121	0.239	0.448	0.712	> 10	0.149
143	0.086	0.116	0.3	0.621	1.2	> 10	0.206
144	0.0598	0.107	0.214	0.361	0.432	> 10	0.134
145	0.0499	0.093	0.176	0.335	0.875	> 10	0.108

146	0.0392	0.0546	0.15	0.283	0.314	> 10	0.091
147	0.067	0.1	0.157	0.365	0.792	> 10	0.0731
148	0.0817	0.114	0.157	0.372	1.13	> 10	0.118
149	0.02805*	0.0505*	0.06885*	0.138*	0.3475*	> 10*	0.0353
150	0.0555*	0.08635*	0.1007*	0.2115*	0.4055*	> 10*	0.0278
151	0.226	0.368	0.778	1.33	2.61	> 10	0.554
152	0.4385*	0.8005*	2.605*	3.995*	4.33*	> 10*	1.35
153	0.115	0.161	0.229	0.515	0.925	> 10	0.15
154	0.05905*	0.11155*	0.243*	0.5385*	0.9555*	> 10*	0.208
155	0.0734*	0.1165*	0.12045*	0.305*	0.6385*	> 10*	0.106
156	0.03565*	0.05795*	0.0696*	0.143*	0.3745*	> 10*	0.0433
157	0.04995*	0.08335*	0.158*	0.312*	0.534*	> 10*	0.0997
158	0.0266*	0.04505*	0.1425*	0.298*	0.4845*	> 10*	0.103
159	0.04*	0.0812*	0.03695*	0.0855*	0.1165*	> 10*	
160	0.06615*	0.1025*	0.0561*	0.10655*	0.4255*	> 10*	
161	0.0661	0.102	0.0785	0.152	0.352	> 10	0.0401
162	0.0418*	0.0903*	0.0546*	0.173*	0.2445*	> 10*	
163	0.01028*	0.02195*	0.0175*	0.04605*	0.07975*	> 10*	
164	0.00769*	0.01185*	0.0096*	0.0173*	0.0982*	> 10*	0.004915*
165	0.0217*	0.03955*	0.0383*	0.0921*	0.1905*	> 10*	
166	0.009385*	0.02625*	0.01715*	0.05395*	0.0946*	> 10*	

167	0.0276*	0.0433*	0.0596*	0.117*	0.2945*	> 10*	0.0333
168	0.0241*	0.04035*	0.03545*	0.0949*	0.10495*	> 10*	
169	0.0311*	0.0576*	0.05045*	0.121*	0.2755*	> 10*	
170	0.00766*	0.01595*	0.01345*	0.03315*	0.04845*	> 10*	
171	0.09375*	0.174*	0.11835*	0.2975*	0.442*	> 10*	
172	0.1755*	0.323*	0.254*	0.782*	1.077*	> 10*	
173	0.0571*	0.139*	0.0916*	0.2825*	0.3275*	> 10*	
174	0.0267*	0.0588*	0.04375*	0.105*	0.1575*	> 10*	
175	0.04225*	0.08675*	0.06625*	0.1305*	0.1915*	> 10*	
176	0.0303*	0.06315*	0.0556*	0.106*	0.145*	> 10*	
177	0.06755*	0.1135*	0.06445*	0.153*	0.331*	> 10*	
178	0.0282*	0.0491*	0.04255*	0.10705*	0.137*	> 10*	
179	0.07735*	0.1205*	0.11235*	0.272*	0.372*	> 10*	
180	0.068*	0.108*	0.08145*	0.186*	0.266*	> 10*	
181	0.04705*	0.0886*	0.0519*	0.1165*	0.16*	> 10*	
182	0.06325*	0.12*	0.08755*	0.2175*	0.2805*	> 10*	
183	0.07605*	0.1255*	0.135*	0.3135*	0.659*	> 10*	
184	0.0596	0.136	0.131	0.337	0.394	> 10	
185	0.0242*	0.0427*	0.03675*	0.0877*	0.136*	> 10*	
186	0.04415*	0.0882*	0.0615*	0.145*	0.2075*	> 10*	
187	0.1442*	0.209*	0.16785*	0.223*	0.655*	> 10*	

189	0.0141*	0.0269*	0.011275 *	0.0261*	0.08855 *	> 10*	
193	0.058*	0.09855*	0.06615*	0.1415*	0.202*	> 10*	
194	0.0486	0.0936	0.0732	0.174	0.245	> 10	
195	0.02395*	0.04525*	0.0303*	0.08035 *	0.12705 *	> 10*	
196	0.1435*	0.266*	0.204*	0.53*	0.921*	> 10*	

* Valores de determinaciones independientes n≥2

COMBINACIONES

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una proteína BET. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fómrula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.,* en forma de un kit.

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, el invento proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto del invento y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej.* durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la Fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de una Fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (ej., dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (ej., dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula.

En una realización, el otro agente terapéutico es un agente anti-cáncer.

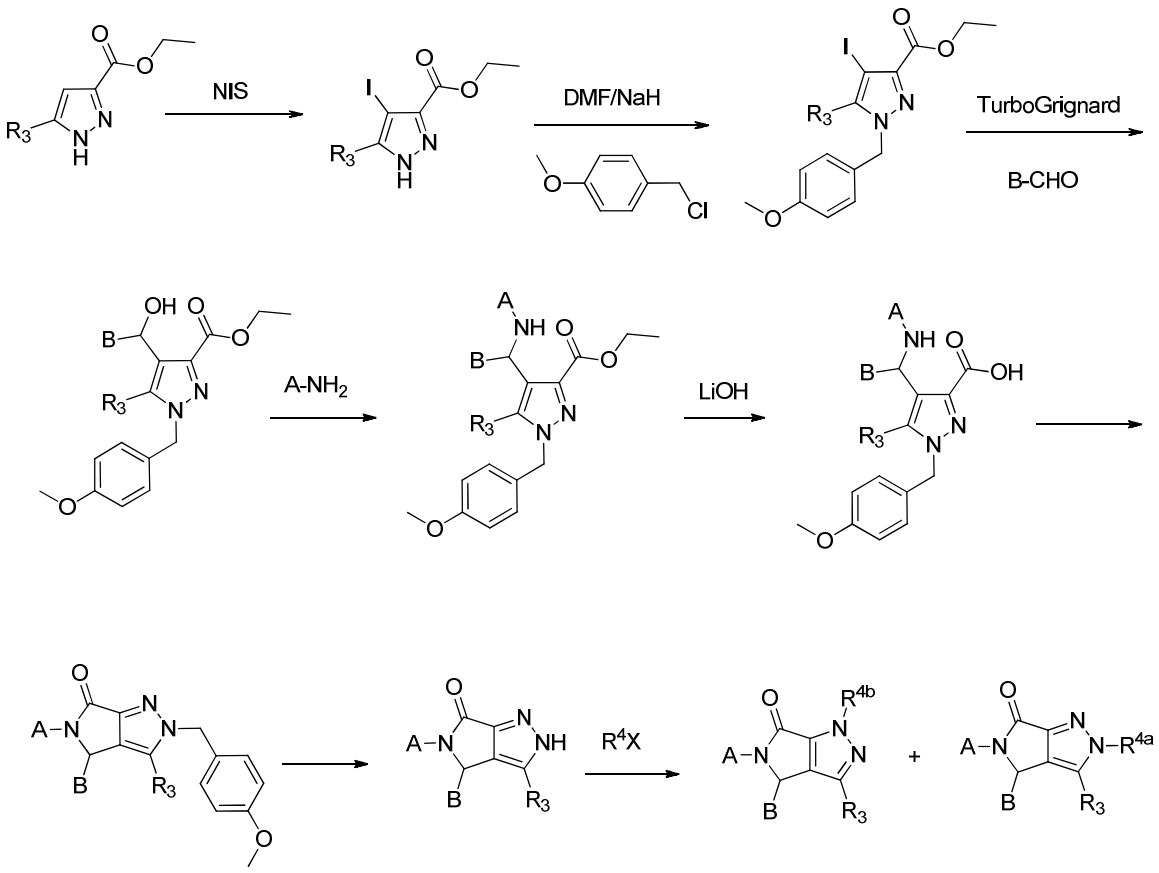
En una realización adicional, el otro agente terapéutico es un modulador de un objetivo en el campo de la epigenética, tales como un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), o un inhibidor de histona metiltransferasa (HMT).

ESQUEMAS GENÉRICOS

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los Esquemas proporcionados a continuación.



Esquema 1

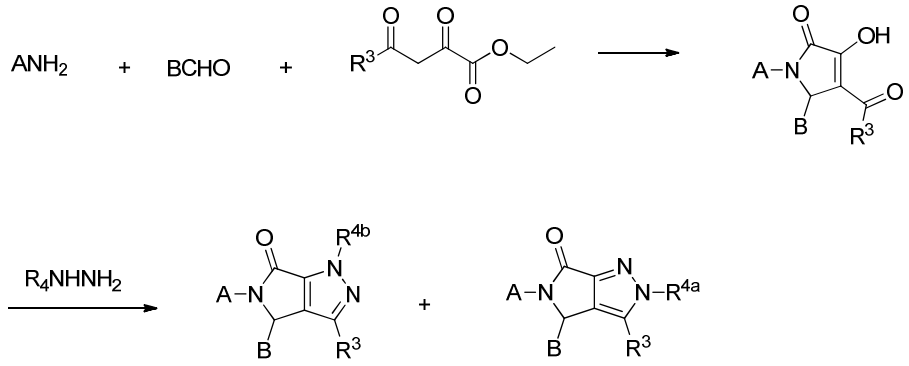


El Esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 1). Un 5-alquil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo se hace reaccionar con N-yodosuccinimida (NIS) para proporcionar un derivado de 4-yodo-pirazol cuyo pirazol NH está protegido por desprotonación con hidruro de sodio (NaH) y alquilación con cloruro de 4-metoxi-bencilo. El derivado de yodo resultante puede convertirse en el cloruro de magnesio correspondiente por reacción con solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro

de litio 1,3 M en THF (TurboGrignard). Este reactivo organometálico recién hecho se hace reaccionar con un aldehído para generar el correspondiente aducto de alcohol secundario. La conversión del alcohol en un grupo saliente, por ejemplo mesilato, se lleva a cabo por reacción con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base orgánica tal como piridina (junto con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina) o trietilamina. El mesilato puede ser desplazado por reacción con una amina. La ciclación a la lactama puede llevarse a cabo en dos pasos por saponificación inicial del grupo éster por tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio) en un disolvente tal como cicloalquiléter húmedo o alcohol (por ejemplo dioxano / agua o metanol / agua), a temperatura ambiente. El intermedio amino-ácido liberado obtenido después de la neutralización de la mezcla de reacción con un ácido (tal como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico), extracción y evaporación hasta sequedad, es entonces ciclado intramolecularmente mediante tratamiento con 1-cloro-N, N, 2-trimetilpropenilamina a 0 °C. La desprotección de la fracción de pirazol se consigue por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético (TFA), a 100 °C bajo irradiación de microondas (ej., Ejemplo 2). La introducción de R4 puede efectuarse mediante tratamiento con NaH en DMF, seguido por alquilación (ej., Ejemplo 3).

El alquilo específico (ej., ciclopropilo) y arilo R4 también pueden ser introducidos por la reacción de acoplamiento con un ácido borónico en presencia de cualquiera acetato de cobre (II) y piridina en dicloroetano (ej., Ejemplo 81) o acetato de cobre (II), carbonato de sodio, y 2, 2'-bipiridina en acetonitrilo, a 65-70 °C (ej., ejemplo 85).

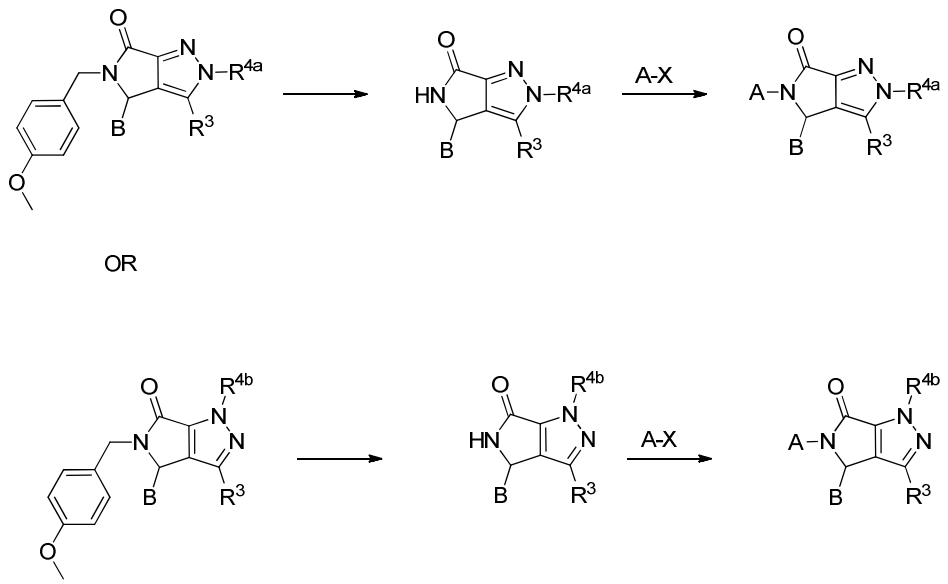
Esquema 2



El Esquema 2 ilustra una ruta sintética alternativa para preparar los compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 57). Amina, aldehído y dicetoéster se hacen reaccionar en ácido acético a 125 ºC. Para R3 = H, 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de (E)-etilo se utiliza en lugar de la dicetoéster (por ejemplo, Ejemplo 34). El intermedio resultante 3-hidroxi-1H-pirrol-2 (5H)-ona experimenta condensación con la hidrazina deseada generalmente en ácido acético o en una

mezcla de etanol y tolueno bajo calentamiento. Las condiciones experimentales modificadas para la etapa de condensación se describen en los Ejemplos 60 y 69.

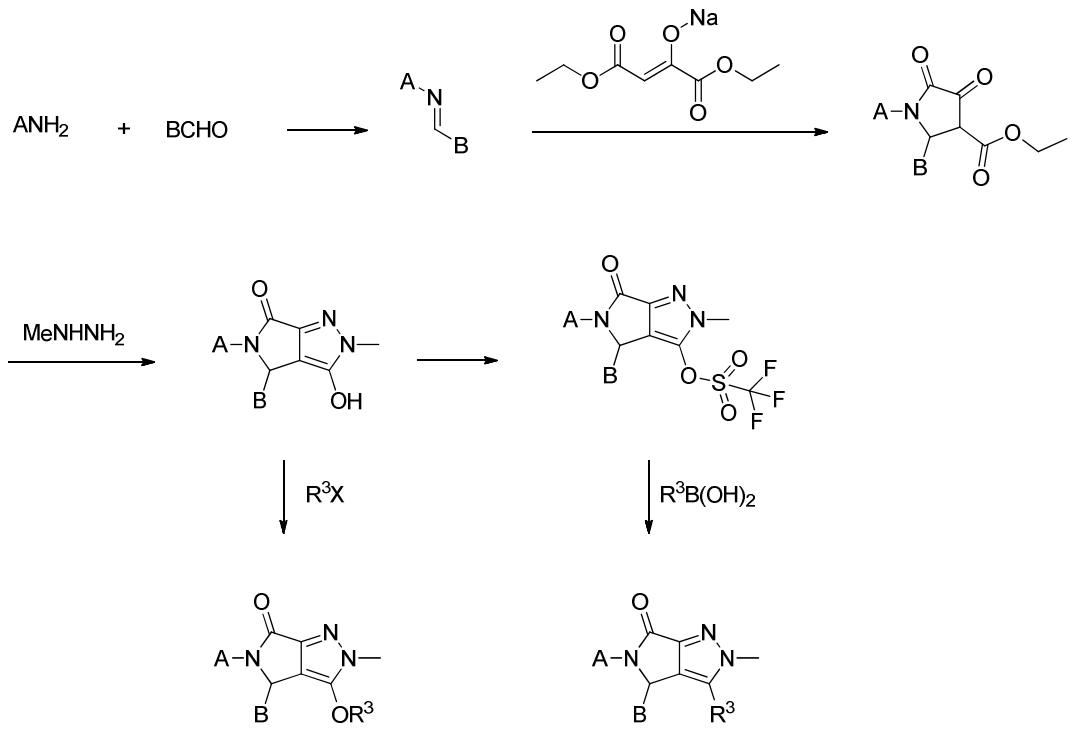
Esquema 3



OR

El esquema 3 ilustra un método alternativo para introducir A (ej., el Ejemplo 25). Los intermedios 5-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-o 6 (1H)-ona preparados de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1 (por ejemplo, el paso 23.8) o 2 (ej., el paso 71.3), se desprotegió por tratamiento con TFA, a 140 ° C bajo irradiación de microondas. Los compuestos resultantes se hacen reaccionar con el haluro AX en presencia de ya sea 1) fosfato tripotásico, yoduro de cobre (I), y N, N'-dimetiletilendiamina en dioxano, a una temperatura en el intervalo de 100-120 °C (por ejemplo, Ejemplos 23, 24), o 2) Pd2 (dba)$_3$, Xantphos, y Cs_2CO_3, en dioxano a 100 ºC.

Esquema 4



El Esquema 4 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 73, 76-77). La reacción del aldehído BCHO y la amina ANH_2 en etanol a 85 ºC produce la hidrazona correspondiente que se hace reaccionar con la sal de sodio de oxaloacetato dietílico en ácido acético a 110 º C. El intermedio resultante se trata con metilhidrazina de acuerdo con un protocolo que implica: 1) calentamiento de los dos reactivos a 110 °C en una mezcla de disolventes de tolueno y etanol, 2) la eliminación del disolvente por concentración, 3) la dilución del residuo en ácido acético y calentamiento de la mezcla resultante a 100 °C para convertir el intermedio obtenido de la primera etapa en una 3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona. El grupo hidroxi puede alquilarse por reacción con NaH en DMF, seguido por la adición de un haluro orgánico (ej., Ejemplos 76, 77). El grupo hidroxi también se puede convertir en el triflato correspondiente por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina en diclorometano. La reacción de acoplamiento del triflato con ácidos borónicos en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo, K3PO4) en dioxano a 110 °C permite la introducción diversos grupos R^3.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes Y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son bien sea comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto común en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

aq.	acuoso
Ar	argón
Boc	*tert*- butoxicarbonilo
salmuera	Solución de cloruro de sodio saturado (a temperatura ambiente)
br. s	singulete amplio
CAN	Nitrato de amonio cérico
CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN	acetonitrilo
CPS	En 1 L de agua: 10 g de $Ce(SO_4)_2*4H_2O$, 25 g de ácido fosfomolíbdico y 60 ml de ácido sulfúrico 100%
d	doblete
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA	diisopropiletilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	Carbodiimida de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilo
eq.	equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masas por electrospray
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h o hr	Horas (s)
H_2O	agua
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflúorfosfato
HCl	Cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
iPrOH	propan-2-ol
K_2CO_3	carbonato de potasio
K_3PO_4	Fosfato potásico
m	multiplete
Me	metilo
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
mL	mililitros(s)
MS	espectrometría de masas
Ms_2O	Anhídrido de metanosulfónico
MW	microondas
NaH	hidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
$Na_2S_2O_3$	tiosulfato de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NMR	resonancia magnética nuclear
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

Ph	fenilo
PPU	propil-piridil-urea
R_f	Relación de frentes
rt (o RT)	temperatura ambiente
s	singulete
$scCO_2$	dioxido de carbono supercrítico
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
t	tripleta
t_R	tiempo de retención
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TurboGrignard	solución 1.3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetillxanteno
XthalFluor-E	Etanaminio, *N*-(difluoro-λ^4-sulfanilideno)-*N*-etilo-, tetraflúorborato (1-) (1:1)

Métodos HPLC :

HPLC 1: Columna: Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,6 x 70 mm. Flujo: 1 mL/min. Temperatura de Columna: 30°C. Gradiente: 20% a 100% B en 5 min, 100% B durante 1.5 min, 100% a 20% B en 0.5 min; A = 0,1% TFA en agua, B = 0,1% TFA en acetonitrilo

Méodos LC-MS.

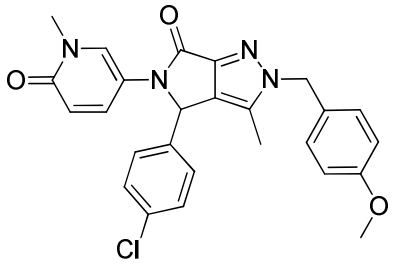
LC- MS 1:

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, horno a 50°C. Flujo: 1,2 mL/min. Gradiente: 2% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 2% B en 0,10 min, 2% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100-1600 Da.

LC- MS 2:

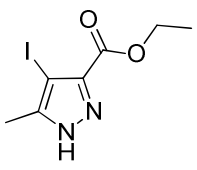
Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, horno a 60°C. Flujo: 1,0 mL/min. Gradiente: 5% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 5% B en 0,10 min, 5% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



A una solución agitada de ácido 4-((-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 1.5) (125 mg, 0.24 mmol) en CH2Cl2 (2 mL) bajo argon se añadió 1-cloro-N,N,2trimetil-1-propenilamina (0.047mL, 0.355 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC, se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 0,5-3,5%) para proporcionar el producto del título (92 mg, 0.194 mmol, rendimiento 76%) como un sólido verdoso. t_R: 4.32 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

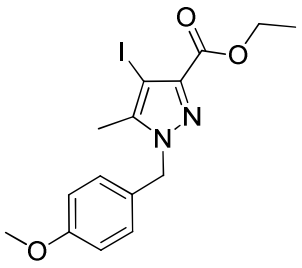
Paso 1.1: 4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (3.11 g, 20.17 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar a 0 ºC se añadió NIS (5.90 g, 26.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 20 h a temperatura ambiente y se inactivó con 500 ml de agua. El precipitado resultante se recolectó

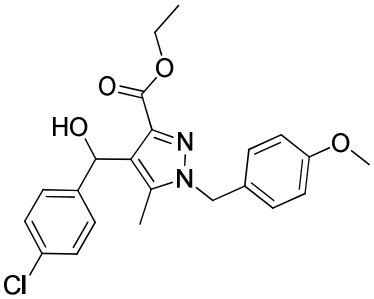
para proporcionar el producto del título (5.61 g, 20.03 mmol, rendimiento 99%) como un sólido blanco. t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Paso 1.2: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.1) (7.60 g, 27.1 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar se añadió NaH (1.302 g, 32.6 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió cloruro de 4-metoxifenilo (3.70 ml, 27.1 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-40%) para proporcionar el producto del título (6.23 g, 15.57 mmol, rendimiento 57%) como un aceite incoloro. t_R: 5.24 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

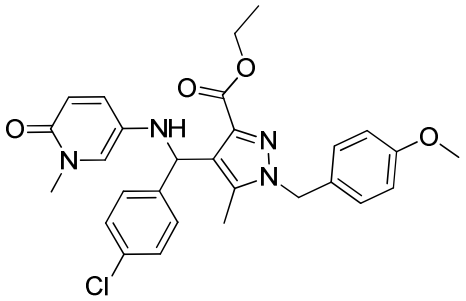
Paso 1.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 1.2) (6.23 g, 15.57 mmol) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (15.57 ml, 20.24 mmol) a-10 ºC. Después de 15 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (2.188 g, 15.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una

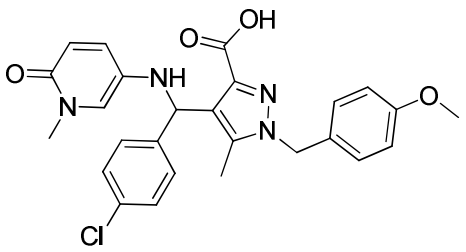
solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50%) para proporcionar el producto del título (4,50 g, 10,85 mmol, rendimiento 70 %) como un aceite incoloro. t_R: 5.34 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 1.4: 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



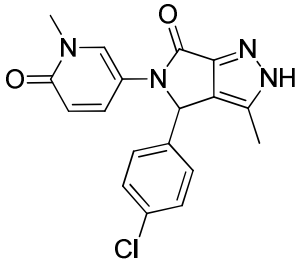
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 1.3) (423 mg, 1.020 mmoles) y trietilamina (1.42 ml, 10.20 mmol) en CH_2Cl_2 bajo Ar se añadió Ms_2O (355 mg, 2.039 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se añadiósal oxalato de 5-amino-1-metil-2 (1H)-piridinona (218 mg, 1,020 mmol) a 30 ºC. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 1-2%) para proporcionar el producto del título (147 mg, 0.282 mmol, rendimiento 28 %) como un sólido verdoso. t_R: 4.68 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 1.5: Ácido 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.



En un matraz de 25 ml se introdujo 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.4) (140 mg, 0.269 mmol) y LiOH · H_2O (33.8 mg, 0.806 mmol) en dioxano (2.5 ml) y H_2O (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (50 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 N HCl, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del título (128 mg, 0.260 mmol, rendimiento 97%) como un sólido verde. t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

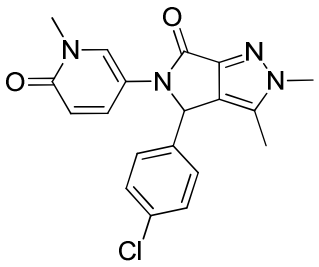
Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



En un matraz MW de 2-5 ml se introdujo 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 1) (85 mg, 0.179 mmol) y TFA (1.379 µl, 17.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 100 °C bajo irradiación de MW, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 1-8%) para proporcionar el producto del título (32 mg, 0.090 mmol, rendimiento 50 %) como un sólido blanco. t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.4 Hz, 1

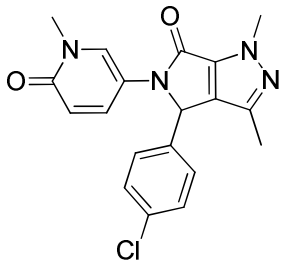
H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.74 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 13.35 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



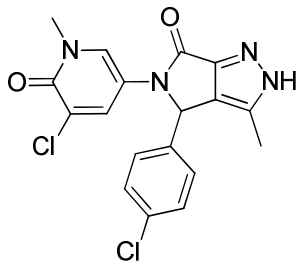
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 2) (25 mg, 0.070 mmol) en DMF (1 ml) bajo Ar se añadió NaH (3.38 mg, 0.085 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió MeI (6.61 µl, 0.106 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%). t_R: 3,39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H). Además del compuesto del título, un segundo producto se aisló durante este proceso de purificación y se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



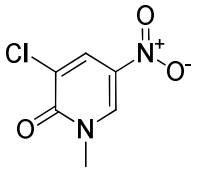
El producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo mediante purificación del material crudo obtenido en el Ejemplo 3 mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título. t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.31 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.41 (dd, *J*=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



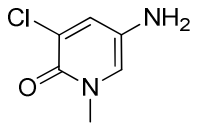
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 5.5). t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.38 (s, 1 H).

Paso 5.1: 3-cloro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



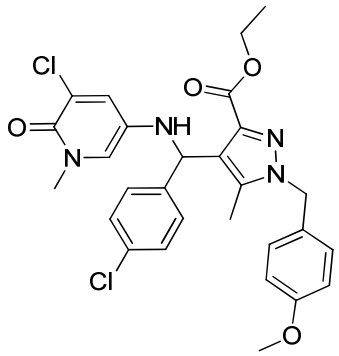
A una suspensión agitada de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (10 g, 57.3 mmol) y K_2CO_3 (15.84 g, 115 mmoles) en DMF (100 ml) bajo Ar se añadió MeI (5.37 ml, 86 mmoles) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporó para proporcionar el producto del título (10.38 g, 55.0 mmol, rendimiento 96%) como un sólido amarillo. t_R: 2.90 min (HPLC 1).

Step 5.2: 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona



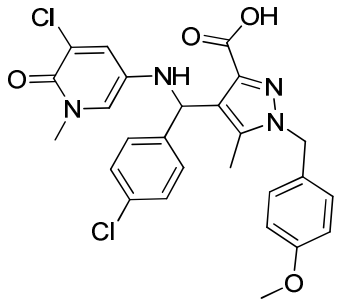
A una solución agitada de 3-cloro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.1) (10.38 g, 55.0 mmoles), EtOH (200 mL) y NH_4Cl (79 ml, 550 mmol) se añadió hierro (9.22 g, 165 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 85 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 2-10%) para proporcionar el producto del título (6.77 g, 42.7 mmol, rendimiento 78%) como un sólido negro. t_R: 0.29 min (LC-MS 1); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 5.3: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil- 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



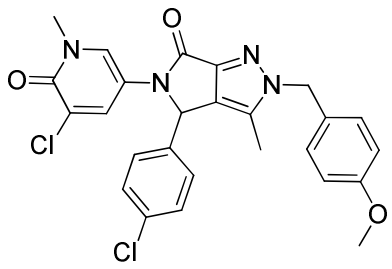
El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito en el paso 1.4 utilizando 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 5,14 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555 / 557 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 5.4: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



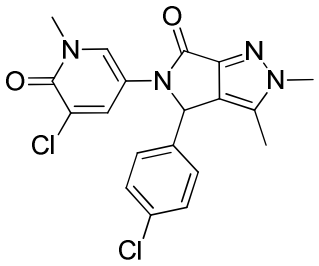
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 5.3). t_R: 4.35 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 5.5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



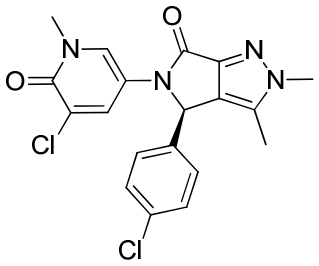
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 5.4). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 / 511 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.64 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



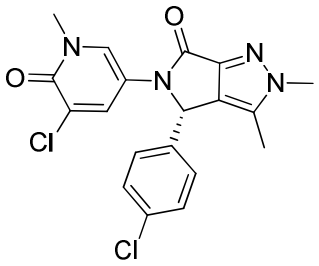
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 5). Después del tratamiento, el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 0,5-2,5%) para proporcionar el producto del título. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.24-7.29 (m, 2 H) 7.34-7.39 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



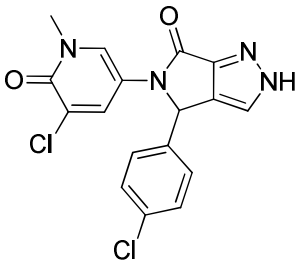
El compuesto del título (40 mg, 0.099 mmol, rendimiento del 33.3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml / min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 8: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



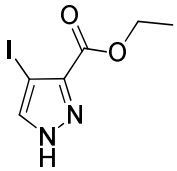
El compuesto del título (43 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 36 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml / min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidrol-pirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



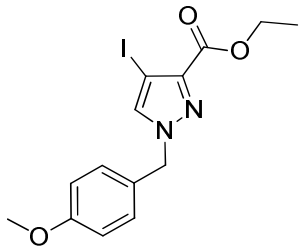
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 9,6). t_R: 3.39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 375 / 377 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.44 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.77-7.85 (m, 1 H) 7.89-7.93 (m, 1 H) 7.94-7.97 (m, 1 H) 13.70 (br. s, 1 H).

Paso 9.1: 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



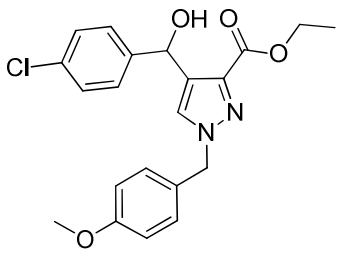
Se añadió NIS (8.83 g, 39.2 mmol) y TFA (0.825 ml, 10,70 mmol) a una solución agitada de 1H pirazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 35.7 mmol) en CH_3CN (120 ml) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-50%) para proporcionar el producto del título (8.31 g, 31.2 mmol, rendimiento 88%) como un sólido blanco. t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 267 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.2: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.2 utilizando acetato de 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (Etapa 9.1). t_R: 5.01 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.86 (hexane/EtOAc 1:1).

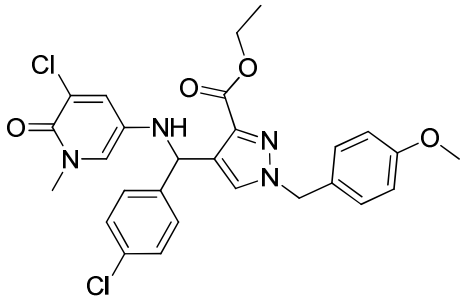
Paso 9.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 9.2). t_R: 5.05 min

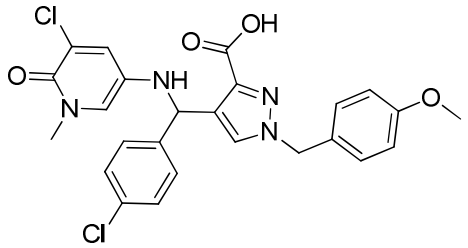
(HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.4: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



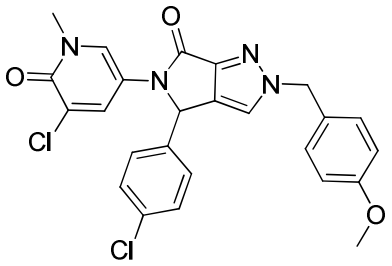
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-uno (paso 5.2). t_R: 4.91 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541 / 543 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 9.5: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-l-1H-pirazol-3-carboxílico



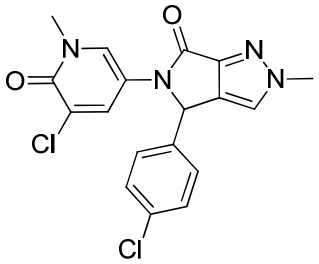
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9,4). t_R: 4.19 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513 / 515 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 9.6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



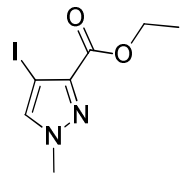
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 9.5). t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 495 / 497 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



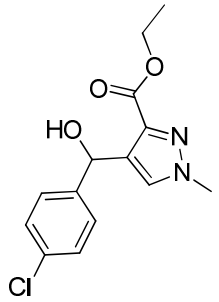
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 10.4). t_R: 3.65 min (HPLC 1); t_R: 0.82 min (LC-MS 2): ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90-8.04 (m, 2 H).

Paso 10.1: 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



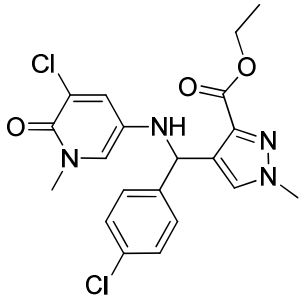
A una solución agitada de 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 32.4 mmol) en CH_3CN (200 ml) bajo Ar se añadió I_2 (4.94 g, 19.46 mmol) y después de 5 min CAN (10.67 g , 19.46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con un 10% de solución acuosa. $Na_2S_2O_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 25-45%) para proporcionar el producto del título (9,04 g, 32,3 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. t_R: 3.78 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 10.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



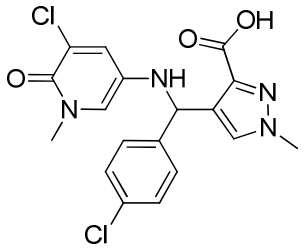
A una solución agitada de 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 10.1) (2 g, 7.14 mmoles) en THF (40 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (5.77 ml, 7.50 mmol) a-10 °C. Después de 30 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (1.004 g, 7.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 35-55%) para proporcionar el producto del título (1,73 g, 5,87 mmol, rendimiento 82 %) como un aceite incoloro. t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277 / 279 [M-18] (LC-MS 2); R_f = 0.15 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 10.3: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



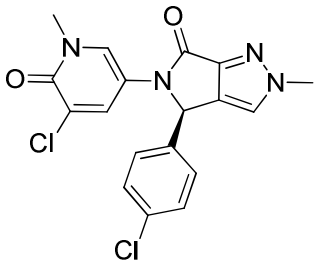
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 10.2) (346 mg, 1.174 mmol) y trietilamina (0.818 ml, 5.87 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) bajo Ar se añadió Ms_2O (409 mg, 2.348 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2) (186 mg, 1.174 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-3,5%) para proporcionar el producto del título (110 mg, 0.253 mmol, rendimiento 21%) como un sólido negro. t_R: 4.15 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435/437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 10.4: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-l-1H-pirazol-3-carboxílico



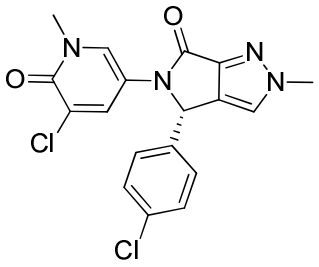
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 10,3). t_R: 3.36 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 / 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



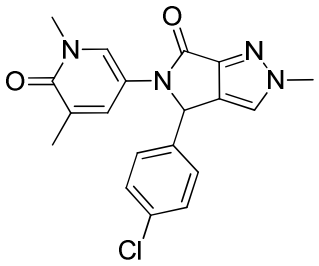
El compuesto del título (18.5 mg, 0.048 mmol, rendimiento del 41 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 70: 30 (isocrático); flujo: 90 ml / min; deteción UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.66 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 12: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



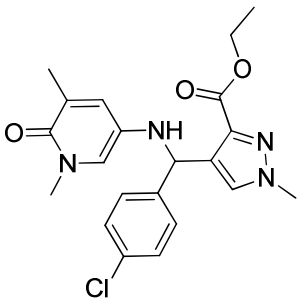
El compuesto del título (18 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 40.0%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC-PicLab-Prep 100; columna: Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / etanol 70:30 (isocrático); flujo: 90 ml / min; deteción UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.69 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



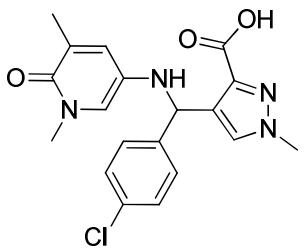
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 13.2). t_R: 3.44 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H).

Paso 13.1: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



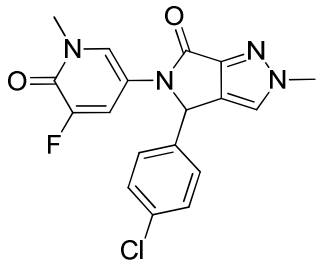
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 10.2) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-uno (paso 20.2). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = TFA al 0.1% en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV). t_R: 3.91 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 13.2: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



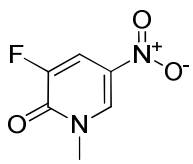
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 13.1). t_R: 3.12 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 14,4). t_R: La trituración en Et_2O se hizo después de la purificación sobre gel de sílice. t_R: 3.46 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.46 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.66 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H) 7.76-7.87 (m, 2 H).

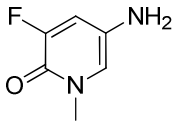
Paso 14.1: 3-fluoro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



A una suspensión agitada de 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitropiridina (2.03 g, 12.84 mmol) y K_2CO_3 (3.55 g, 25.7 mmoles) en DMF (20 ml) bajo Ar se añadió MeI (1.20 ml, 19.26 mmol) . La

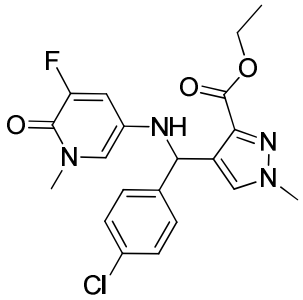
mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2. (2 x 150 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el producto crudo del título (2.06 g, 11.97 mmol, rendimiento 93%) como un sólido amarillo. t_R: 2.22 min (HPLC 1); t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 173 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 14.2: 5-amino-3-fluro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona



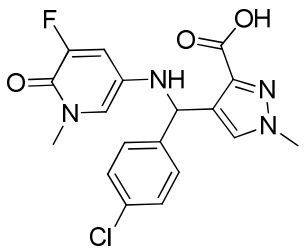
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.2 usando 3-fluoro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (Paso 14.1). t_R: 0.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 143 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 14.3: 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



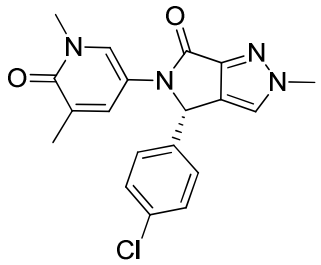
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 5-amino-3-fluoro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 14.2). t_R: 3.95 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 14.4: Ácido 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



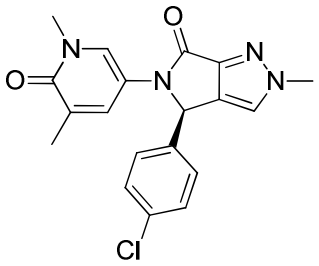
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 14.3). t_R: 3.22 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 15: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



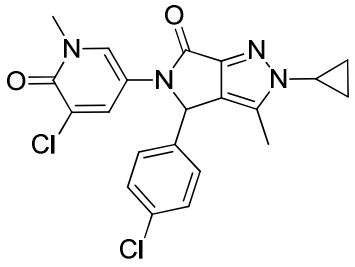
El compuesto del título (80 mg, 0.217 mmol, rendimiento del 58%) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Novartis OD-I 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 25%-35% en 6 de 8 min; flujo: 100 ml / min; deteción UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 22% de B durante 1 min, 22-27% B en 6 min, 27-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-22% de B en 1 min, 22% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 ml/min) de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona resultante, y por trituración en Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



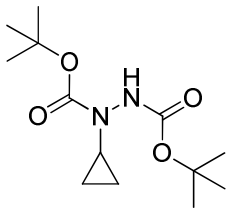
El compuesto del título (83 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 61,5 %) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Novartis OD-I 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 25%-35% en 6 a 8 min; flujo: 100 ml / min; deteción UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 120Å; gradiente: 5% de B durante 1 min, 5-10% B en 6 min, 10-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-5% de B en 1 min, 5% de B durante 0.5 min; A: scCO2, B: MeOH; flujo de 100 ml / min) de resultante (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona y por trituración en Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 17.7). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.19 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.57-3.68 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H).

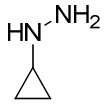
Paso 17.1: 1-ciclopropilhidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



A una solución agitada de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (104 ml, 52.1 mmoles) en atmósfera de Ar se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (12 g, 52.1 mmoles) en THF (50 ml) a-78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de NH_4Cl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%) para proporcionar el producto del título (11.84 g, 43.5 mmol, rendimiento 83%) como un sólido blanco. R_f = 0.12 (Tinte CPS) (hexano / EtOAc 9:1)

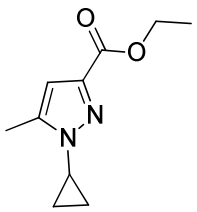
Paso 17.2: ciclopropilhidrazina

Intermedio 17A



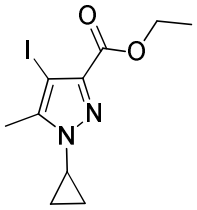
Una mezcla de 1-ciclopropilhidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (Paso 17.1) (11.84 g, 43.5 mmol) y HCl 4 N en dioxano (109 ml, 435 mmol) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto del título (4.90 g, 43.5 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido blanco.

Paso 17.3: 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



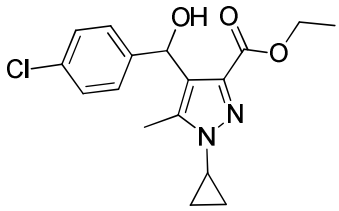
A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4-dioxavalerato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-30%) para proporcionar el producto del título (3.74 g, 19.26 mmol, rendimiento del 43%). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.4: 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



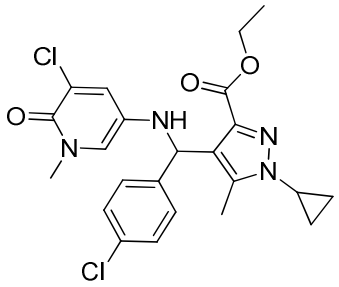
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 17.3). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.5: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



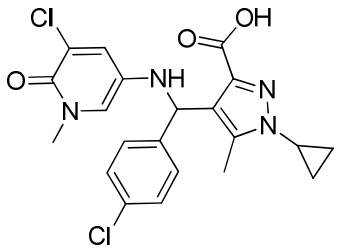
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 17.4). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.6: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1 – ciclopropil-5-metil-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



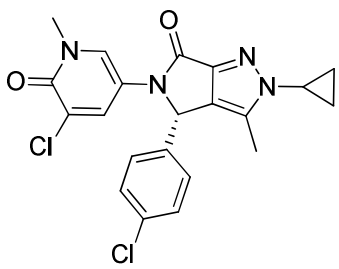
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1 –ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.81 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 / 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 17.7: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-l-1H-pirazol-3-carboxílico



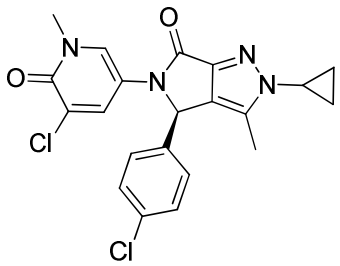
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.6). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 / 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 18: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



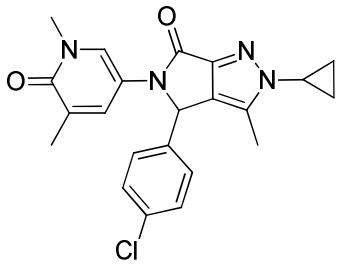
El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5%) después de cromatografía preparativa quiral (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / EtOH / MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH / EtOH (1:2); flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



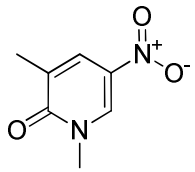
El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5 %) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / etanol / MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH / EtOH (1:2); flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



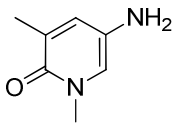
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 20.4). t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94-1.17 (m, 4 H) 1.91 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.60-3.67 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.32-7.43 (m, 3 H) 7.70 (d, *J*=2.7Hz, 1 H).

Paso 20.1: 1,3-dimetil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.1 utilizando 3-metil-5-nitropiridin-2-ol. La mezcla de reacción se filtró y se secó, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el producto del título como un polvo amarillo. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

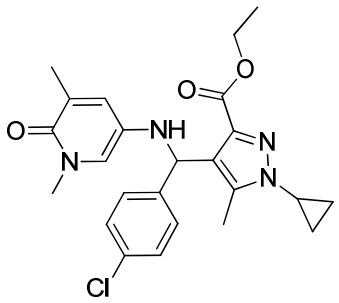
Paso 20.2: 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



Una mezcla de 1,3-dimetil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (paso 20.1) (16.4 g, 98 mmol), Pd / C al 10% (2.0 g), THF (200 ml) y MeOH (200 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (0.1 bar). La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía (CH_2Cl_2/ MeOH/NH_3 98/1/1) para proporcionar el producto del título (10.3 g, 70.8 mmol, rendimiento 73%) como un aceite

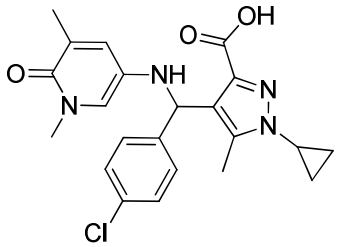
verde. El aceite verde se trituró en éter dietílico para proporcionar un polvo. t_R: 0.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 139 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 20.3: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-coclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



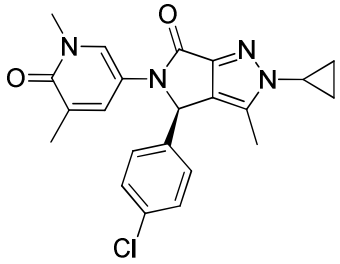
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1 –ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 455 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 20.4: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



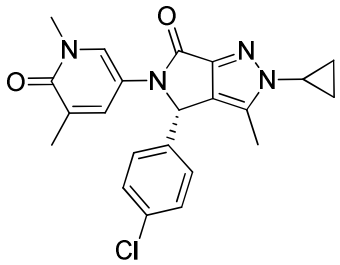
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 20,3). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



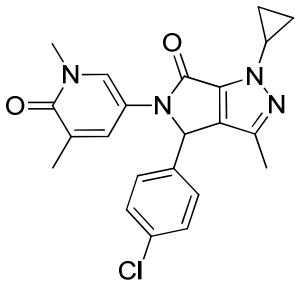
El compuesto del título (37 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 30,3 %) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5 %) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / etanol / MeOH 70:20: 10; flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0.298 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 22: (S)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



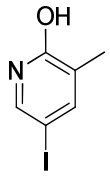
El compuesto del título (22 mg, 0.054 mmol, rendimiento del 18.03%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5%) después de cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptane / ethanol / MeOH 70:20:10; flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0.298 mmol), seguido por cromatografía preparativa quiral (SFC: columna Reprosil 70 NH2 (250 x 30 mm, 5 micras)-Dr. Maisch; gradiente de 17-22% en 6 min; flujo: 100 ml / min), y la trituración en Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



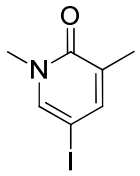
En un vial de tapa rosca de 2 mL se introdujo 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles), 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 23.2) (104 mg, 0,417 mmol), fosfato tripotásico (148 mg, 0.695 mmol), cobre (I) yoduro (6.62 mg, 0.035 mmol), N, N '-imetiletilenodiamina (7.48 µl, 0.070 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 120 °C, se concentró, se diluyó con agua, y extreacted con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) seguido de cristalización del residuo resultante en Et_2O para proporcionar el producto del título (85 mg, 0.208 mmol, rendimiento 69%) como un sólido blanco. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-1.15 (m, 2 H) 1.18-1.33 (m, 2 H) 1.86-2.01 (m, 6 H) 3.39 (br. s., 3 H) 3.75-3.90 (m, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36-7.47 (m, 3 H) 7.75 (br. s., 1 H).

Paso 23.1: 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol



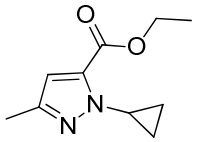
Se añadió nitrito de sodio (0.708 g, 10.25 mmol) a una mezcla de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ilamina (2 g, 8.55 mmoles) y H_2SO_4 (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 min a 60 °C, se dejó enfriar, y se vertió sobre hielo picado. Se añadió ácido bórico (1.057 g, 17.09 mmol) y la solución se calentó rápidamente a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH_4OH. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo del título (1.67 g, 7.11 mmol, rendimiento 83%) como un sólido marrón. t_R: 2.85 min (HPLC 1); t_R: 0.62 min (LC-MS 2); ESI-MS: 236 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 23.2: 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



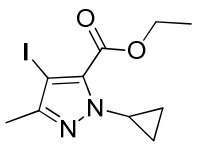
A una suspensión agitada de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol (Paso 23.1) (1.67 g, 7.11 mmol) y K_2CO_3 (1.964 g, 14.21 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió MeI (0.666 ml, 10.66 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 50-65) para proporcionar el producto del título (1.40 g, 5.62 mmol, rendimiento 79%) como un sólido marrón. t_R: 3.31 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 250 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 23.3: 1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



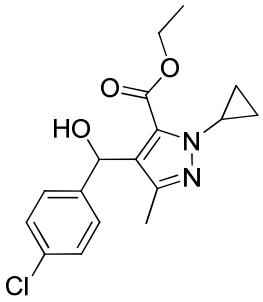
A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4-dioxavalerato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-30%) para proporcionar el producto del título (3,01 g, 15,50 mmol, rendimiento del 34 %). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.4: 1-ciclopropil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



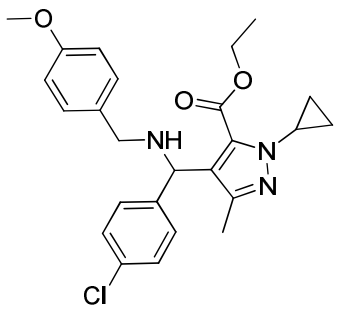
A una solución agitada de 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 23.3) (3 g, 15.45 mmol) en CH_3CN (80 mL) bajo Ar se añadió I_2 (2.352 g, 9.27 mmol) y después de 5 min CAN (5.08 g, 9.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa 10%. $Na_2S_2O_3$, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-5%) para proporcionar el producto del título (4.33 g, 13.53 mmol, rendimiento 80%) como un aceite amarillo. t_R: 5.62 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.5: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



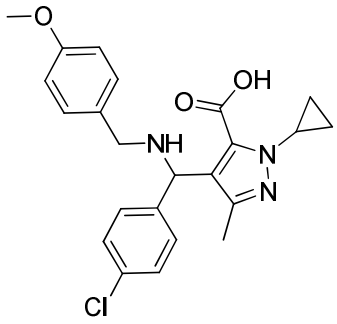
A una solución agitada de 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 23.4) (4.33 g, 13.53 mmol)) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (14.88 mmol) a-10 ºC. Después de 15 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (1.901 g, 13.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-25%) para proporcionar el producto del título (2,12 g, 6,33 mmol, rendimiento 46,8 %) como un aceite incoloro. t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.62 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 23.6: 4-((4-clorofenil) (metoxibencil)amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 23.5) (2.12 g, 6.33 mmol) y trietilamina (4.41 ml, 31.7 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) bajo Ar se añadió Ms_2O (2.206 g, 12.66 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 4-metoxibencilamina (0.827 ml, 6.33 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 15 h atemperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-20%) para proporcionar el producto del título (2.22 g, 4.89 mmol, rendimiento 77%) como un aceite incoloro. t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

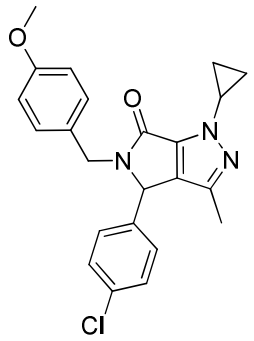
Paso 23.7: Ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil)amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



En un matraz de 100 ml se introdujo 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 23.6) (2,22 g, 4,89 mmol) y LiOH · H_2O (0.616 g, 14.67 mmol) en dioxano (15 ml) y H_2O (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (100 ml), y se diluyó con EtOAc (100 ml). La suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (2.30

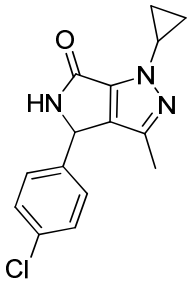
g, 4.59 mmol, rendimiento 94%) como un sólido incoloro. t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 23.8: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 23.7) (2.30 g, 4.59 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) bajo Ar se añadió 1-cloro-N, N ,2-trimetil-1-propenilamina (0.846 ml, 6.43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-30%) para proporcionar el producto del título (1.82 g, 4.24 mmol, rendimiento 92%) como un aceite amarillo. t_R: 5.76 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

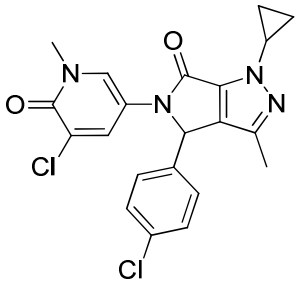
Paso 23.9: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



En un vial de MW de 20 ml se introdujo (paso 23.8) (1.82 g, 4.46 mmol) y TFA (10.31 ml, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100 °C y 2 h más a 120 °C de irradiación MW. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$,

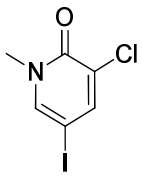
y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-55%) para proporcionar el producto del título (713 mg, 2.478 mmol, rendimiento 55%) como un sólido amarillo. t_R: 4.20 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (hexane/EtOAc 1:1).

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



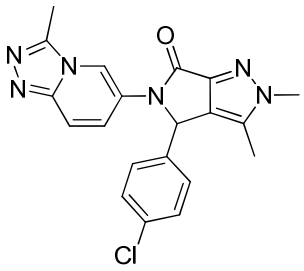
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (100 °C en lugar de 120 °C) utilizando 3-cloro-5-yodo-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 24.1). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante fue triturado en hexano. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.06 (m, 2 H) 1.20-1.25 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.76-3.85 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.27-7.34 (m, 2 H) 7.36-7.43 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.74Hz, 1 H).

Paso 24.1: 3-cloro-5-yodo-1-metilpiridin-2 (1H)-ona



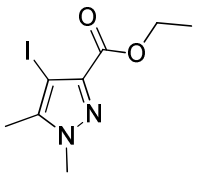
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.2 utilizando 3-cloro-5-yodo-piridin-2-ol. t_R: 3.30 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 270 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.79 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



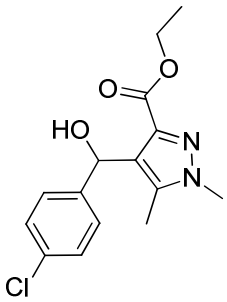
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 24 usando 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Paso 25.6) y 6-bromo-3-metil [1,2,4] triazolo-[4,3-a] piridina. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 10% de B durante 1 min, 10-15% B en 6 min, 15-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-10% de B en 1 min, 10% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min). El residuo se trituró en Et_2O. t_R: 3.26 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 7.47-7.52 (m, 1 H) 7.65-7.70 (m, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Paso 25.1: 4-yodo-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



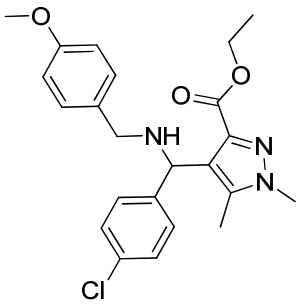
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el paso 10.1 (extracción con EtOAc en lugar de CH_2Cl_2) Usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 25.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



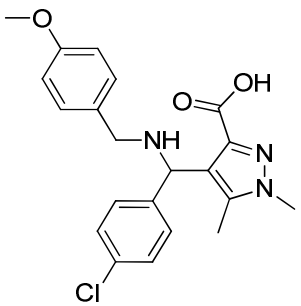
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1 ,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 25.1). t_R: 4.44 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M+H-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 25.3: 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



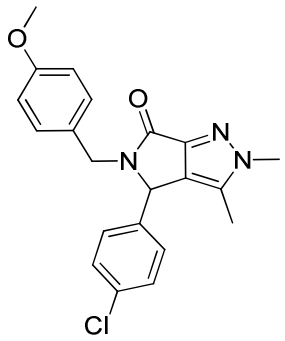
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 25.2) y 4-metoxibencilamina. t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 428 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.59 (EtOAc).

Paso 25.4: Ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



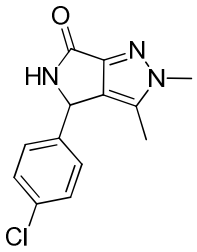
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 25.3). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N, se diluyó con EtOAc, y se enfrió a 0 °C. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. t_R: 3.38 min (HPLC 1); t_R: 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 400 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 25.5: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



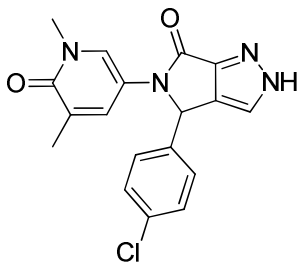
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 25.4). t_R: 5.07 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 382.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (EtOAc).

Paso 25.6: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



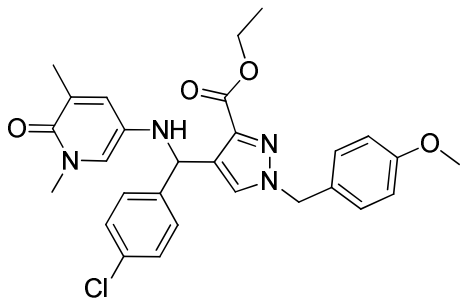
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Paso 25.5). t_R: 3.61 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 262 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



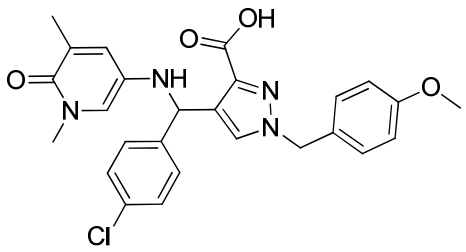
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 26.3). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el producto se trituró en Et_2O. t_R: 3.18 min (HPLC 1); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.42-7.45 (m, 1 H) 7.75 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 13.69 (s, 1 H).

Paso 26.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



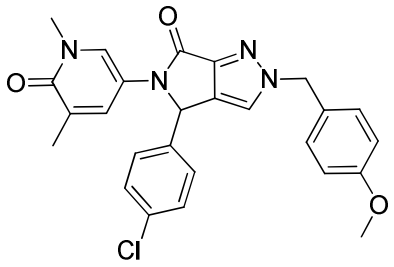
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.72 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.16 (EtOAc).

Paso 26.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxílico



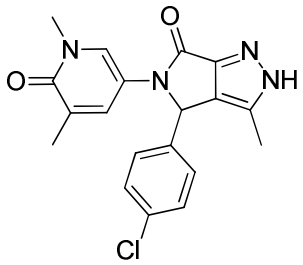
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 26.1). t_R: 3.96 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 26.3: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 26.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

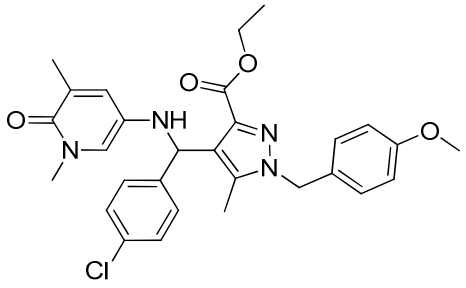
Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-

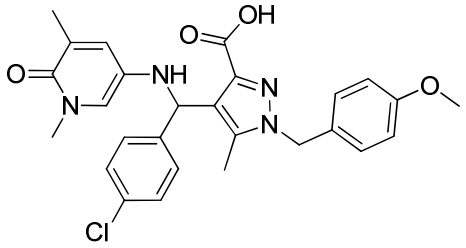
dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 27.3). 3.34 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.08 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.31-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.33 (br. s., 1 H).

Paso 27.1: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



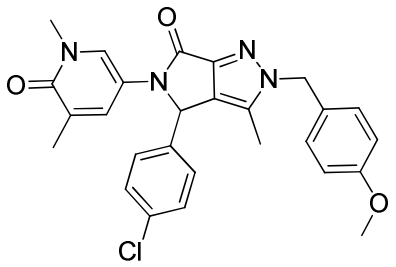
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 27.2: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.



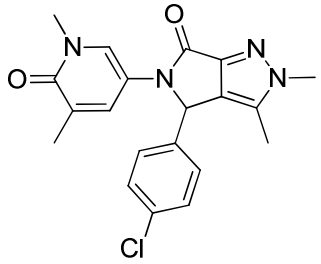
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 27.1). t_R: La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 27.3: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4, 5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



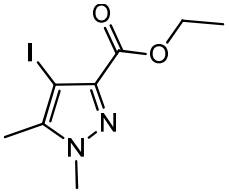
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 27.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 489 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 28,4). t_R: 3.62 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.41 (m, 3 H) 7.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

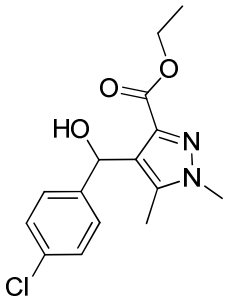
Paso 28.1: 4-yodo-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 1:1).

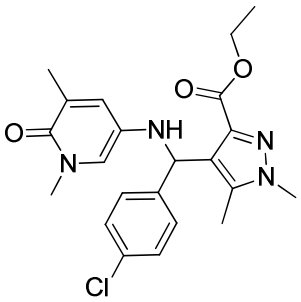
Paso 28.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Intermedio 28A



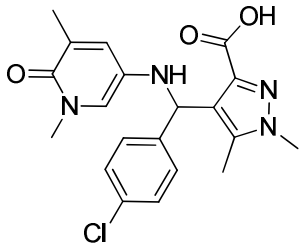
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1 ,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28,1). t_R: 4.42 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M-18+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 28.3: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



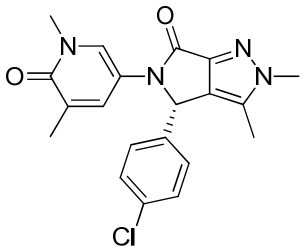
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 28.4: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



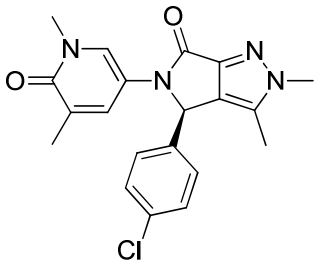
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 28.3). t_R: 3.27 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 29: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



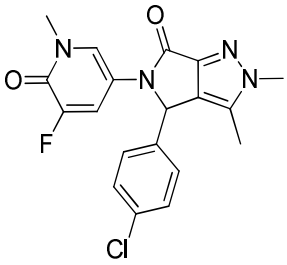
El compuesto del título (23 mg, 0.060 mmol, rendimiento del 34.3 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.5 %) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratic); flujo: 80 mL/min; detection UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



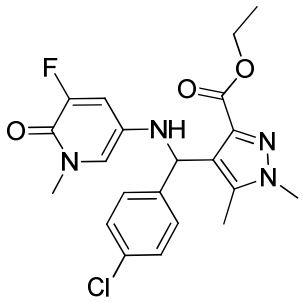
El compuesto del título (24 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 35,8 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratico); flujo: 80 mL/min; detección UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



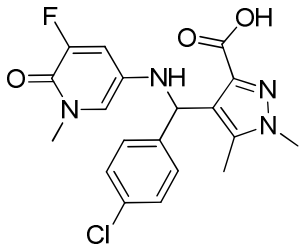
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 31.2). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.33-7.40 (m, 2 H) 7.57-7.67 (m, 1 H) 7.79 (br. s, 1 H).

Paso 31.1: 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



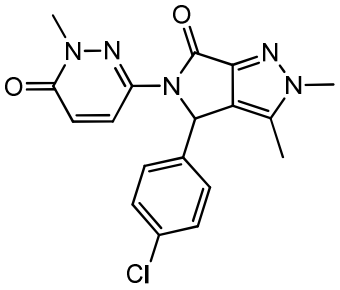
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5-amino- 3-fluoro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 14.2) t_R. 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 31.2: Ácido 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



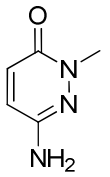
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 31,1). t_R: 3.40 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



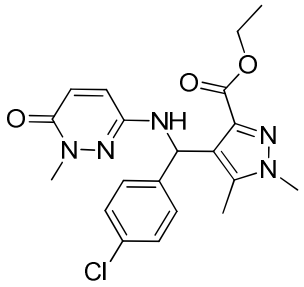
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 32.3). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 370 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.29-7.41 (m, 4 H) 8.21 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H).

Paso 32.1: 6-amino-2-metilpiridacín-3 (2H)-ona



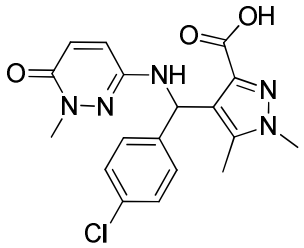
Una mezcla de 6-aminopiridazin-3-ol (2 g, 18.00 mmol), NaOH (0.720 g, 18.00 mmol) y MeI (1.126 ml, 18.00 mmol) se agitó durante 2.5 horas a 85 °C bajo Ar. La mezcla de reacción se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/ MeOH 4-7%) para proporcionar el producto del título (538 mg, 4.30 mmol, rendimiento 24%) como un sólido amarillo. t_R: 0.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 126 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 32.2: 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



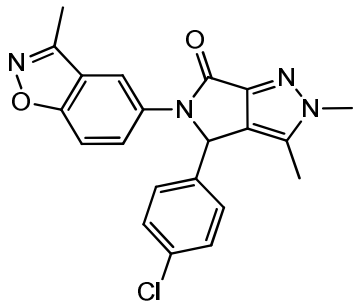
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,4 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 6-amino- 1,3-dimetilpiridin-3 (2H)-ona (paso 32.1). 4,25 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 416 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 32.3: Ácido 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



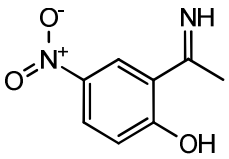
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 32.2). t_R: 3.51 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 388 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



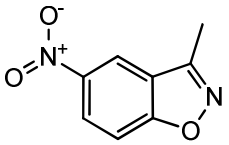
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4-((4-clorofenil) (3-metilbenzo [d] isoxazol-5-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 33.5). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.44-2.57 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.52 (s, 1 H) 7.29 (s, 4 H) 7.63 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H).

Paso 33.1: 2-(1-iminoetil)-4-nitrofenol



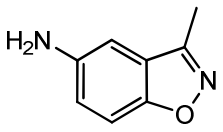
Una mezcla de 2-hidroxi-5-nitroacetofenona (2.96 g, 16.34 mmol) y amoniaco en MeOH (11.67 ml, 82 mmol) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo del título (2.94 g, 16.32 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido amarillo. t_R: 0.53 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 33.2: 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol



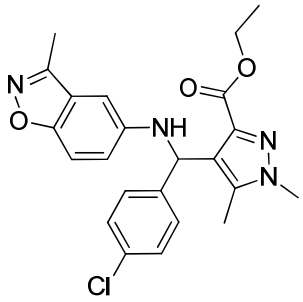
A una suspensión agitada de 2-(1-iminoetil)-4-nitrofenol (Paso 33.1) (2.94 g, 16.32 mmol) en THF (40 ml) se añadió N-clorosuccinimida (3.27 g, 24.48 mmol) y K_2CO_3 (4.51 g , 32.6 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-15%) para proporcionar el producto del título (2.8 g, 15.72 mmol, rendimiento 96%) como un sólido blanco. t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 33.3: 3-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina



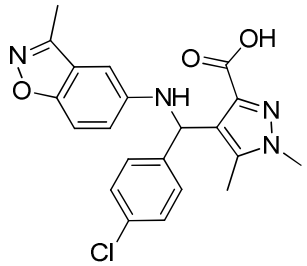
A una solución agitada de 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.2) (1.8 g, 10.10 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió una solución de estaño (II) dihidrato de cloruro (6.84 g, 30.3 mmoles) en HCl (15 ml, 494 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, se diluyó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa saturada. de NH_4Cl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50) para proporcionar el producto del título (458 mg, 3.09 mmol, rendimiento 31%) como un sólido de color rosado. t_R: 0.50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 149 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 33,4: 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-yilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



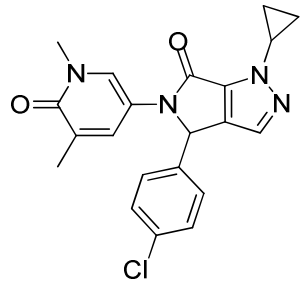
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 28.2) y 3-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina (paso 33.3). t_R: 5.40 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 33.5: Ácido 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-yilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



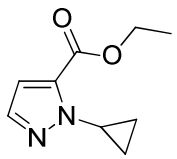
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 33.4). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



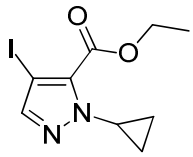
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilico (paso 34.5). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2 H) 1.19-1.26 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.85-3.93 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Paso 34.1: 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



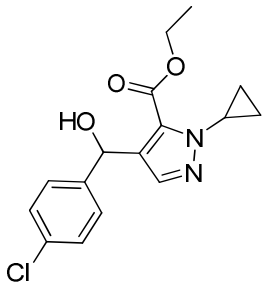
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 125 ºC durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-45%). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 34.2: 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%). t_R: 5.32 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,37 (hexano/EtOAc 9:1).

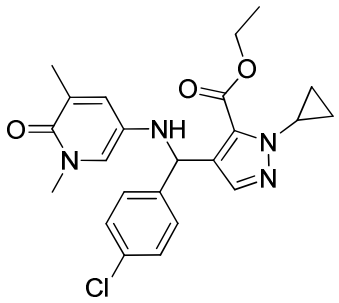
Paso 34.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 34.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R: 5.00 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,71 (hexano/EtOAc 1:1).

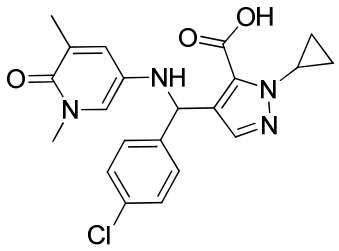
Paso 34.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-

ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



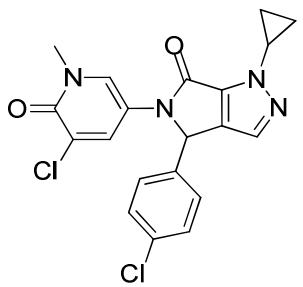
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.78 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc).

Paso 34.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



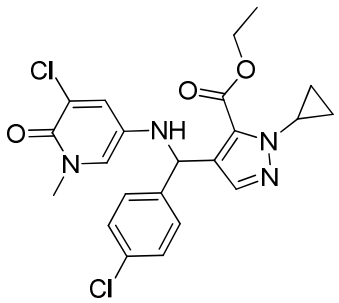
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 34.4). t_R: 3.76 min (HPLC 1); t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$, ESI-MS: 411.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



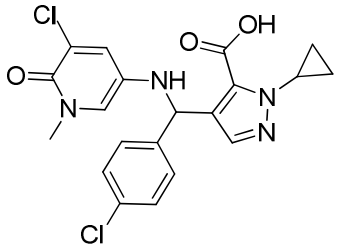
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 35.2). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 / 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99-1.10 (m, 2 H) 1.17-1.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.83-3.94 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.21-7.29 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Paso 35.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



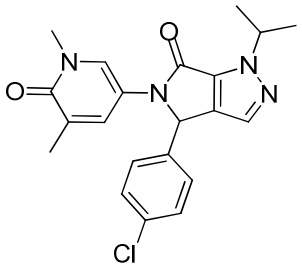
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5,2). t_R: 5.04 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (EtOAc).

Paso 35.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



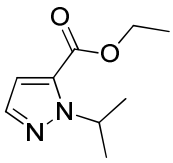
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 35.1). t_R: 4.04 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



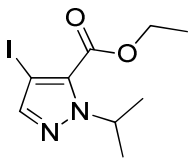
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 36.5). t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47-1.56 (m, 6 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.73-4.87 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.18-7.25 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 36.1: 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 120 ºC durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-40%). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.95 (hexano/EtOAc 1:1).

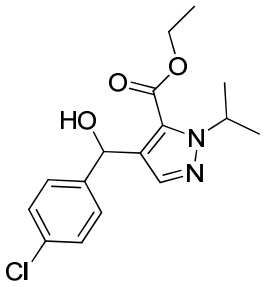
Paso 36.2: 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.1). El producto crudo se purificó

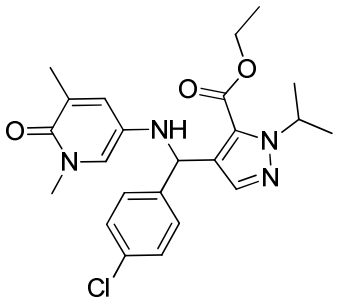
mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%). t_R: 5.64 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,41 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 36.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



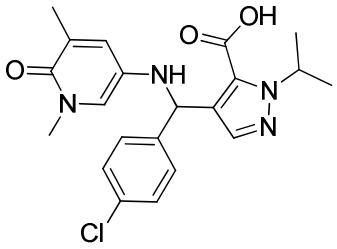
l compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 36.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 323 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 36.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



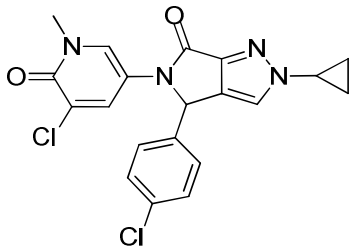
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (EtOAc).

Paso 36.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



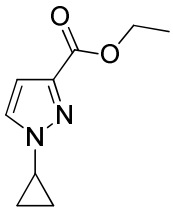
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 36.4). t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0,87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$, ESI-MS: 413,1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 37.5). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97-1.05 (m, 2 H) 1.09-1.15 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.84-3.94 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.87-7.95 (m, 3 H).

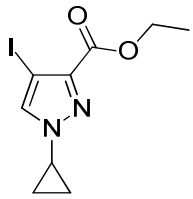
Paso 37.1: 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 125 ºC

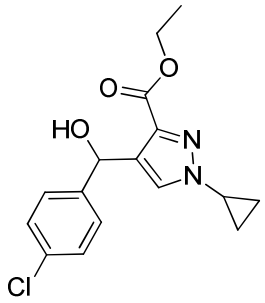
durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-45%). t_R: 3.45 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,59 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.2: 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



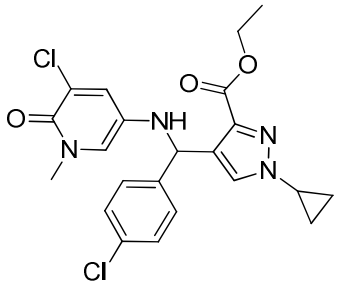
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-20%). t_R: 4.43 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.70 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



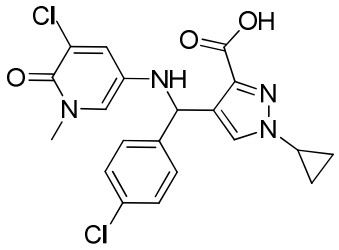
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 37,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 303 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.4: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



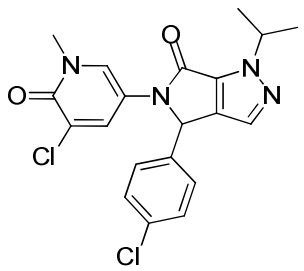
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Paso 37.5: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 37.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 / 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 /433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

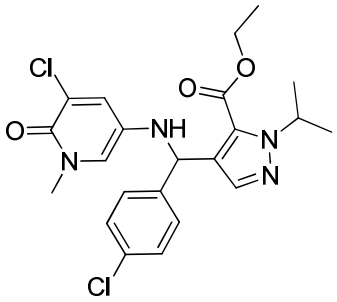
Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1

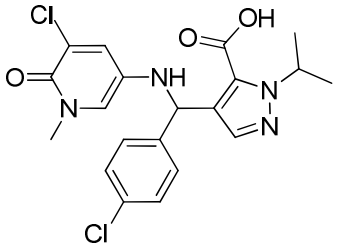
utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 38.2). t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47-1.55 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.75-4.86 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.21-7.28 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 38.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) (4-clorofenil) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



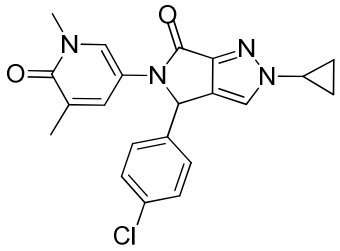
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 5.17 min (HPLC 1); t_R: 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (EtOAc).

Paso 38.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



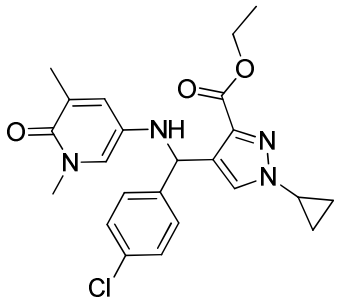
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) (4-clorofenil) metil)-1-isopropil-
1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 38.1). t_R: 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



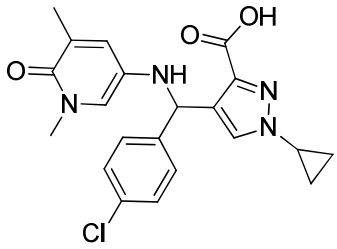
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 39.2). t_R: 3.88 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.04 (m, 2 H) 1.08-1.14 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83-3.91 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.18-7.23 (m, 2 H) 7.30-7.38 (m, 3 H) 7.68-7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

Paso 39.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



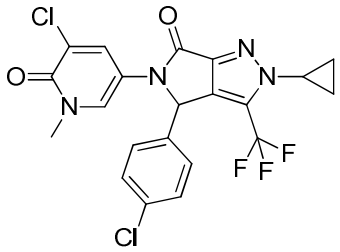
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37,3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4,31 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Paso 39.2: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



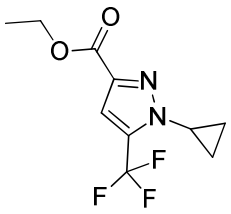
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 39,1). t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$, ESI-MS: 411 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 40.4). t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% ammonia); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.22 (m, 2 H) 1.22-1.38 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.86-4.00 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.26 (m, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (m, *J*=8.6Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

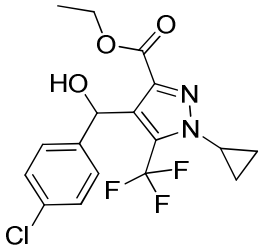
Paso 40.1: 1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3

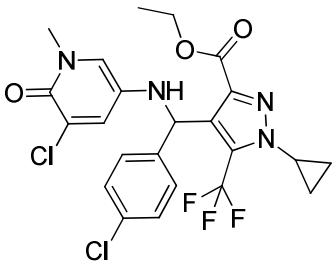
usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 9:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 40.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se añadió por goteo LDA (3.70 ml, 6.66 mmol)a una solución agitada de 1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 40.1) (1.18 g, 4.75 mmoles) en THF (30 ml). Después de 15 minutos a-78 °C, se añadió lentamente una solución de 4-cloro-benzaldehído (668 mg, 4.75 mmoles) en THF (5 ml). La reacción se agitó a-78 °C durante 15 min, se inactivó con 1 ml de solución saturada de NH_4Cl, se particionó entre EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/20% EtOAc) para proporcionar el producto del título (1.5 g, 3.40 mmol, rendimiento 71%) como un sólido amarillo. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (hexano/EtOAc 8:2).

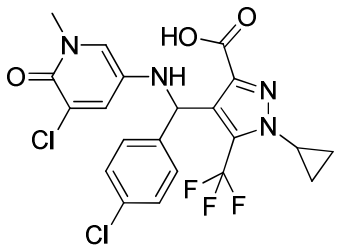
Paso 40.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-

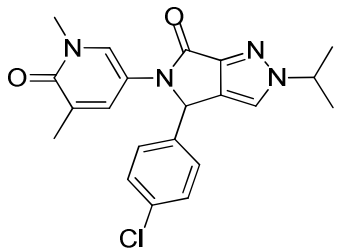
carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 3 dias. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (5% MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 40.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílato



A una solución de 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.3) (350 mg, 0.569 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se añadió NaOH 2 M (2.84 ml, 5.69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y la fase acuosa resultante se ajustó a pH 5 con HCl 2N, se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en EtOAc para proporcionar el producto del título (222 mg, 0.443 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color blancuzco. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

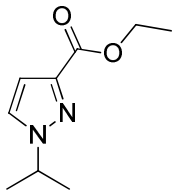
Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 41,5). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

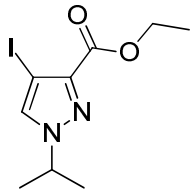
d_6) δ ppm 1.38-1.47 (m, 6 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.54-4.65 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.17-7.24 (m, 2 H) 7.30-7.39 (m, 3 H) 7.69 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

Paso 41.1: 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



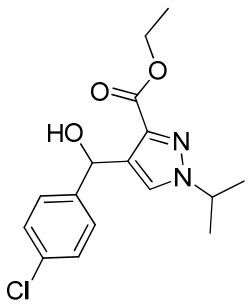
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 120 ºC durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-40%). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.2: 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



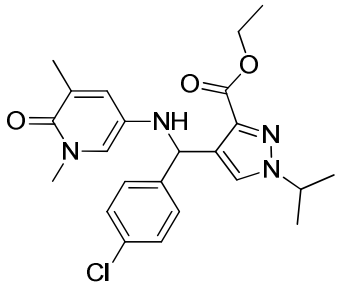
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-25%). t_R: 4.62 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



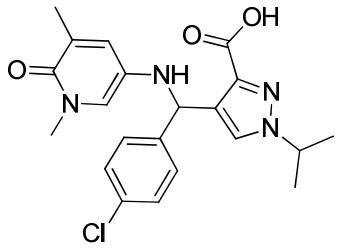
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 41,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 305 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



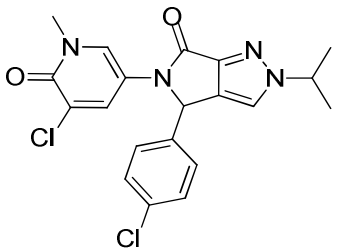
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41,3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Paso 41.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



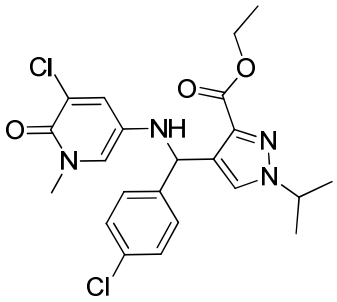
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 41,4). t_R: 3.56 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$, ESI-MS: 413 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



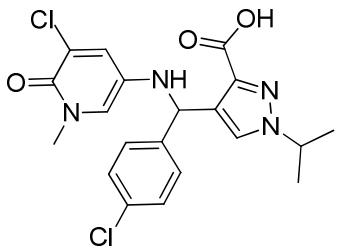
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 42.2). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.46 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.54-4.67 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.20-7.27 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.88-7.90 (m, 1 H) 7.91-7.93 (m, 1 H).

Paso 42.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



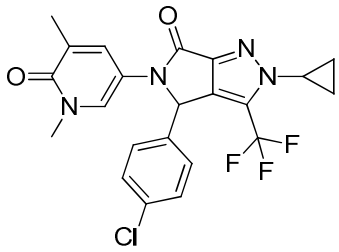
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 4.65 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc).

Paso 42.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



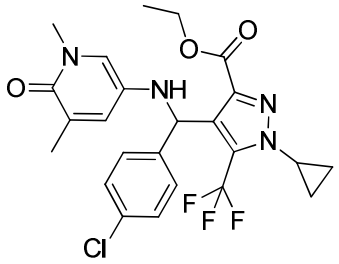
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 42.1). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 / 437 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 / 435 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



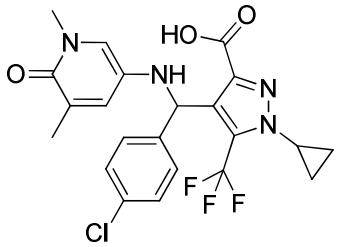
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 43.2) a temperatura ambiente durante 30 minutos t_R 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% amoniaco); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.21 (m, 2 H) 1.21-1.37 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.87 – 3.97 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.29 – 7.39 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 43.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopripil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



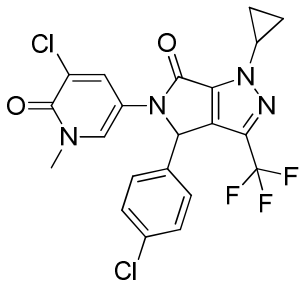
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 4 dias. t_R: 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 43.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico



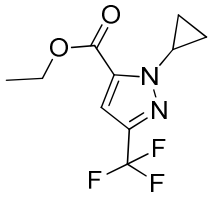
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 43,1). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



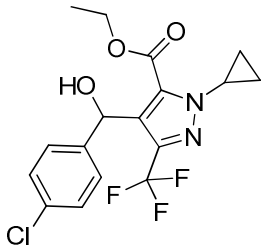
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Paso 44.4). t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2 /5%MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.17 (m, 2 H) 1.27-1.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.89-4.09 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25-7.42 (m, 4 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 44.1: 1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



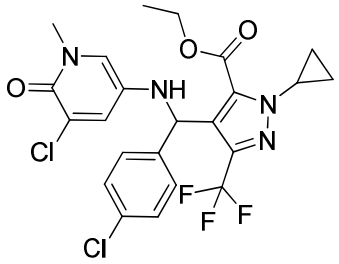
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 9:1). t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 44.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



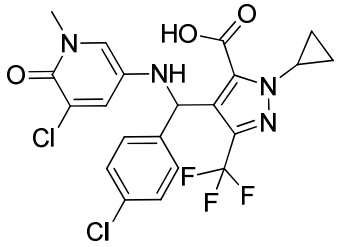
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 usando 1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 44.1) y 4-clorobenzaldehído. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (hexano/15% EtOAc).

Paso 44.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



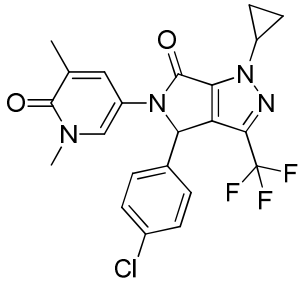
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 44.2) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 60 h. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 ($EtOAc/CH_2Cl_2$ 1:1).

Paso 44.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílato



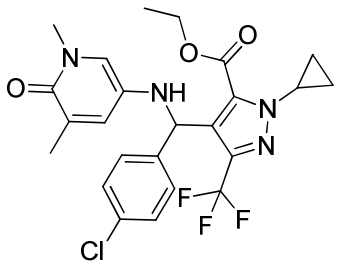
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 44.3). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



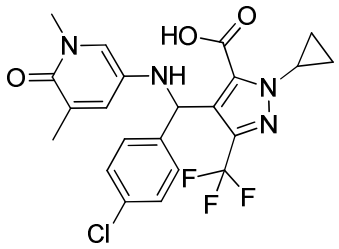
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 45.2). t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2/5%MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.17 (m, 2 H) 1.27-1.40 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.95-4.05 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 7.21-7.40 (m, 5 H) 7.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 45.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopripil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



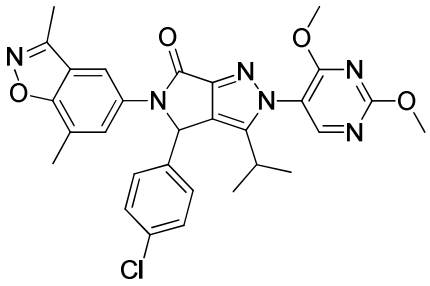
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 44.2) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 40 h. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 45.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



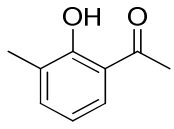
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 45.1). t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 / 483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico(Paso 46.13). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.61-2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.69 (s, 1 H) 7.33-7.42 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

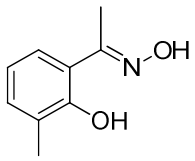
Paso 46.1: 1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona



A una solución incolora de ácido 3-metil-salicílico (1 g, 6.57 mmol) en Et_2O (50 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C se añadió por goteo metil-litio 1.6 M en Et_2O (12.32 ml,

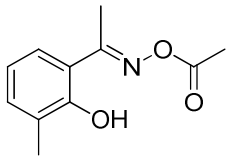
19.72 mmol) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se dejó calentar y agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla agitada de 100 g de hielo y HCl 4N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ al 10% y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (920 mg, 5.94 mmol, rendimiento 90%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481/483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479/501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexano/EtOAc 3:1).

Paso 46.2: Oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil)etanona



1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (Etapa 46.1) (900 mg, 5.87 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió NaOAc (771 mg, 9.40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (612 mg, 8.81 mmoles) sucesivamente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (964 mg, 5,25 mmol, rendimiento 89%) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 166 $[M+H]^+$, ESI-MS: 164 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

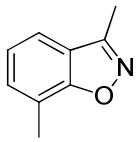
Paso 46.3: O-acetil oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil)etanona



Se añadió oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (paso 46.2) (5.5 g, 30 mmol) en Ac_2O (48.1 ml, 509 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La reacción se concentró aún de volumen de 10 ml bajo presión reducida; la suspensión resultante se diluyó con agua fría y se agitó a temperatura ambiente hasta que ocurrió un precipitado fino. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto del título (6.03 g, 28.8 mmol, rendimiento 96%) como un sólido

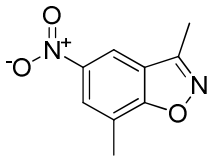
incoloro. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$; R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.4: 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol



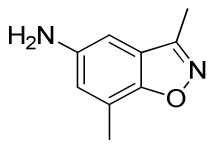
Se disolvió O-acetil oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (Paso 46.3) (6.0 g, 29.0 mmol) en piridina (60 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 130 °C durante 40 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 0-50% EtOAc) para proporcionar el producto del título (3.62 g, 23.12 mmol, rendimiento 80%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 148 $[M+H]^+$; R_f = 0.56 (hexano/EtOAc 3:1).

Paso 46.5: 3,7-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol



Se disolvió 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol (paso 46.4) (2 g, 12.77 mmol) se disolvió en H_2SO_4 (5 ml), se enfrió y se agitó a 0 °C. Se añadió HNO_3 (0.878 ml, 12.77 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido amarillo resultante se trituró con Et_2O, se separó mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó para proporcionar el producto del título (1.86 g, 9.29 mmol, rendimiento 73%) como un sólido amarillo. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$.

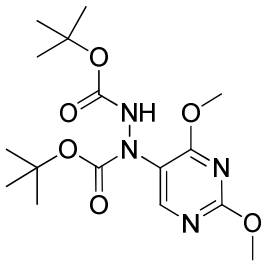
Paso 46.6: 3,7-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina



A una suspensión de 3,7-dimetil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 46.5) (50 mg, 0,260

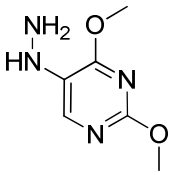
mmol) en ácido acético (1.5 ml) se añadió por goteo una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (176 mg, 0.81 mmol) en HCl concentrado (0.16 ml, 10.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una solución de NaOH 4 N frío y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 0-55%) para proporcionar el producto del título (25 mg, 0.153 mmol, rendimiento 59%) como un sólido de color beige. t_R: 0.57 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$; R_f = 0.23 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.7: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



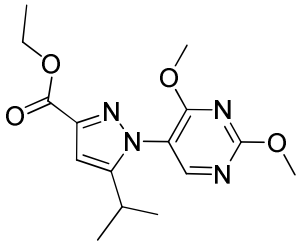
A una solución agitada de 5-bromo-2 ,4-dimetoxipirimidina (400 g, 1.826 mol) en THF anhidro (3 L) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 ºC se añadió por goteo TurboGrignard (1.821L, 2.367 moles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C hasta que cesó la exoterma luego, se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió por goteo una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo en THF anhidro (1 L) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada. de NH_4Cl (2 L), se diluyó con EtOAc (2 l) y agua (2 L) y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 L), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante se disolvió en hexano (3 L) y la suspensión se agitó a 0 ºC durante 3 h, se separó mediante filtración y se secó para proporcionar un primer lote de cristales de color blanco. Elagua madre se concentró bajo presión reducida y se purificó, para proporcionar un segundo lote de cristales de color blanco. Los dos lotes se combinaron para proporcionar el producto del título (507 g, 1.369 moles, rendimiento 75%) como cristales blancos. t_R: 1.03 min (LC-MS 1); ESI-MS: 371 $[M+H]^+$, ESI-MS: 369 $[M-H]^-$ (LC-MS 1).

Paso 46.8: 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina



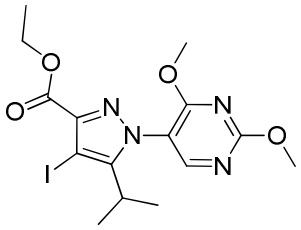
Se disolvió 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (Paso 46.7) (453 g, 1.223 moles) se disolvió en MeOH (2.5 L) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 4 N en dioxano (2.5 L, 10 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió NH_3 4N (2 L), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Se añaidió CH_2Cl_2 (2 L), la suspensión se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se agitó con Et_2O (2 l) a 0 ºC durante 30 min. La suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (150 g, 864 mmol, rendimiento 70%) en forma de sólido de color beige. t_R: 0.32 min (LC-MS 1); ESI-MS: 171 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.9: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



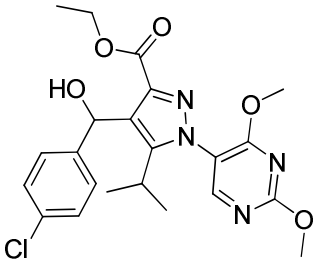
Se disolvió 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (Paso 46.8) (140 g, 823 mmoles) en tolueno (3 L) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadio por goteo etil-2 ,4-dioxo-5-metilhexanoato (230 g, 1.234 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La solución de color pardo se inactivó con solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ (2 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se agitó en hexano (1 L) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (193 g, 596 mmol, rendimiento 72%) como cristales blancos. t_R: 1.01 min (LC-MS 1); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.10: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



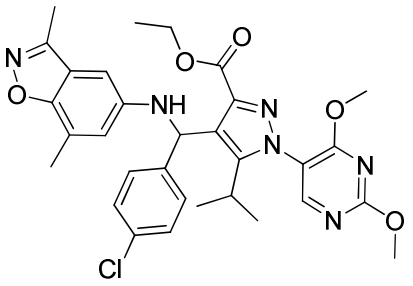
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 46.9) a 80 °C durante 6 hr. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / EtOAc al 0-100%) proporcionó el producto del título como cristales blancos. t_R: 1.14 min (LC-MS 1); ESI-MS: 4477 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.11: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



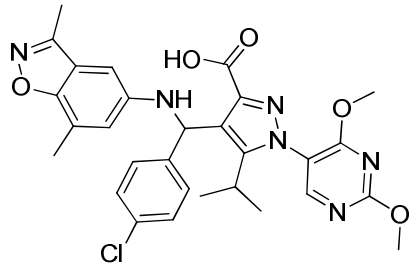
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.10) a-20 °C durante 1 hora. t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexanoEtOAc 1:1).

Paso 46.2: 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato



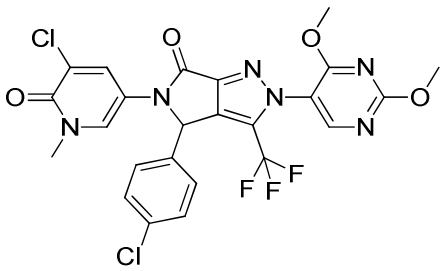
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato (Paso 46.11) (500 mg, 1.085 mmol) y trietilamina (0.756 ml, 5.42 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a 0 ºC se añadió Ms_2O (378 mg, 2.170 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hr a esta temperatura. Se añadió 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-amina (Paso 46.6) (194 mg, 1,193 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa de NaH_2PO_4 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-100%) para proporcionar el producto del título (460 mg, 0.684 mmol, rendimiento 63 %) como un sólido amorfo blanco. t_R: 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.13: Ácido 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



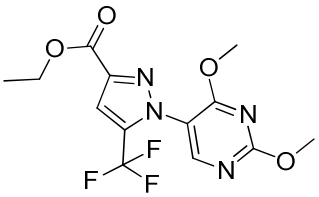
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetooxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.12) (455 mg, 0.677 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a 0 ºC se añadió por goteo NaOH 4M (2.54 ml, 10.15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se acidificó con HCl 4 N y se eliminó MeOH bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (450 mg, 0.663 mmol, rendimiento 98%) como un sólido amorfo de color beige. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$, ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



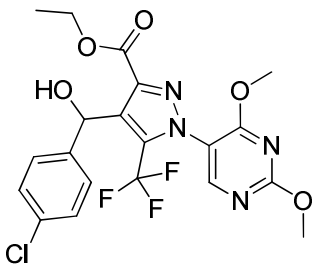
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 47.4) a temperatura ambiente durante 1 hora t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (amoniaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% amoniaco); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.43 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.24-7.46 (m, 4 H) 7.86-8.01 (m, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

Paso 47.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



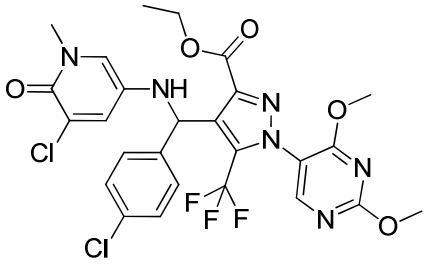
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 hr . El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc al 30%). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 347 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexano/30%EtOAc).

Paso 47.2: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



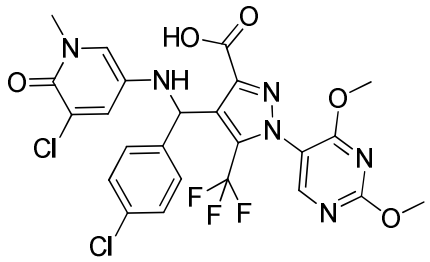
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 47.1). El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (hexano/EtOAc al 35%). t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (hexano/35%EtOAc).

Paso 47.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



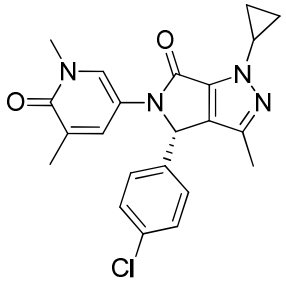
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il))-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.2) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/CH_2Cl_2). t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (50%EtOAc/CH_2Cl_2).

Paso 47.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxíliato



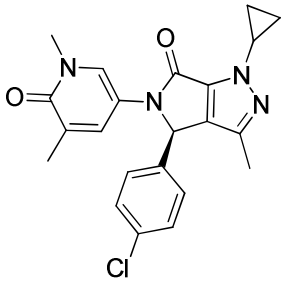
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.3). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 597 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 48: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



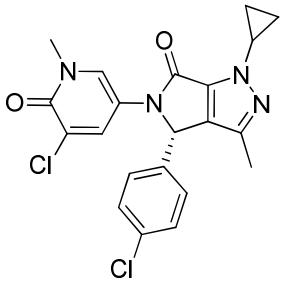
El compuesto del título (26 mg, 0.064 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidroporrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



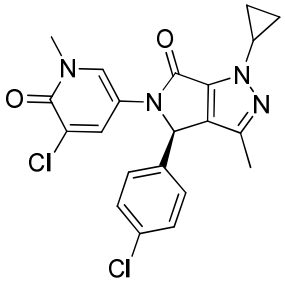
El compuesto del título (20 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 29,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidroporrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 50: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



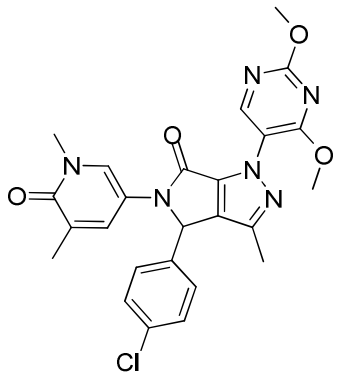
El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 33,3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 20%-30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



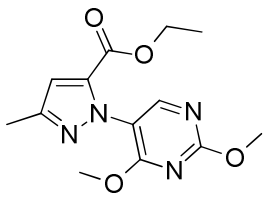
El compuesto del título (17 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 30%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 20%-30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



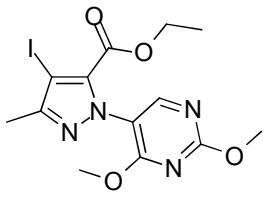
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 52.4). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.11 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.27-7.32 (m, 2 H) 7.34-7.41 (m, 3 H) 7.69-7.71 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Paso 52.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



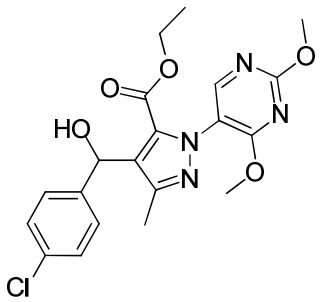
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4-dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr . El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-60%). t_R: 4.26 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.5 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.2: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

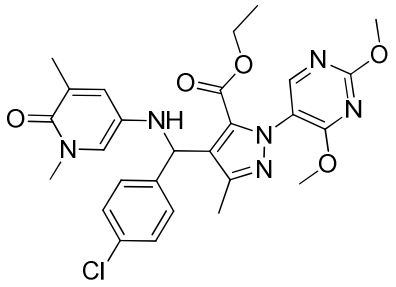
Paso 52.3: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (Etapa 52.2) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 5.02 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min

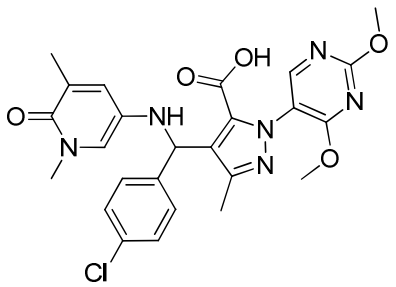
(LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.4: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



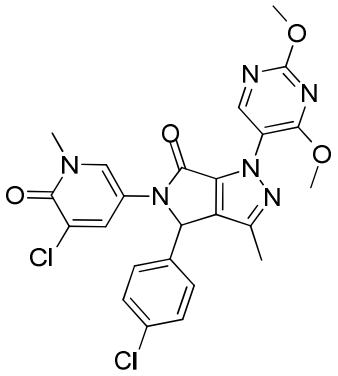
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 52.5: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



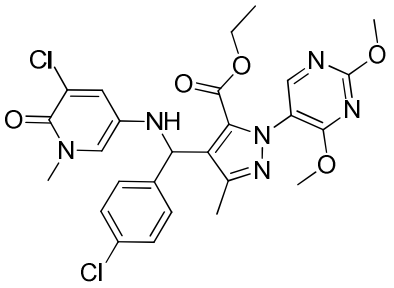
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 52.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0,82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



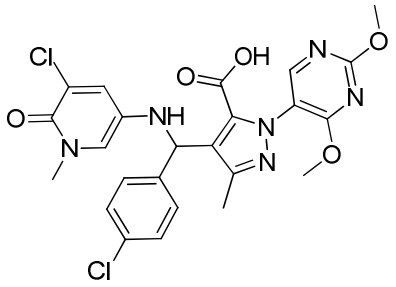
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 52.4). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.30-7.36 (m, 2 H) 7.38-7.44 (m, 2 H) 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Paso 53.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



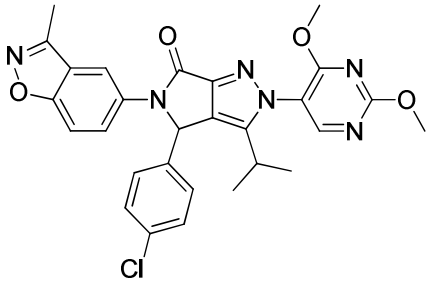
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.89 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc).

Paso 53.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



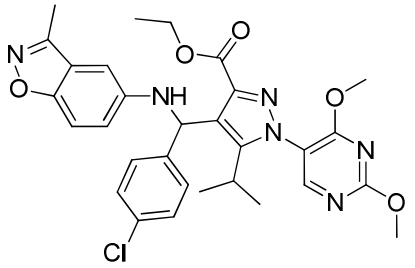
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 53.1). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



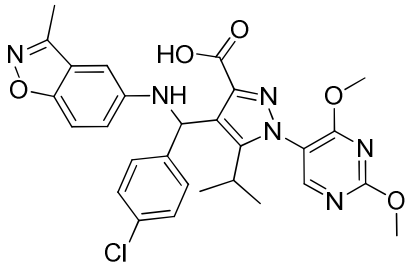
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico(Paso 54.2). t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.61-2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.71 (s,
1 H) 7.31-7.42 (m, 4 H) 7.67 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 7.80 (dd, *J*=8.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H).

Paso 54.1: 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



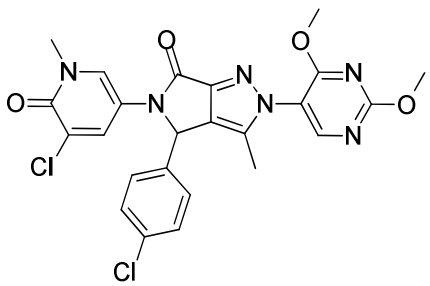
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.12 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato (Step 46.11) y 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.3). t_R: 1.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 54.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 utilizando 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 54.1). t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563 $[M+H]^+$; ESI-MS: 561 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

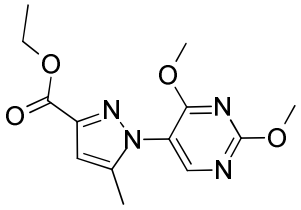
Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1

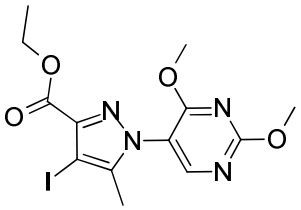
utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 55.5). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 4 H) 7.93 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

Paso 55.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



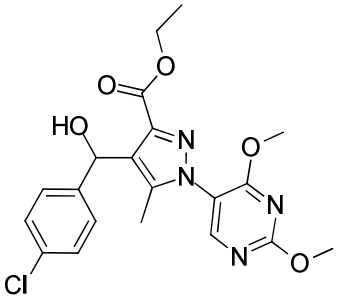
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4-dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr . La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-60%) proporcionó el producto del título. t_R: 3.98 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,36 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.2: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



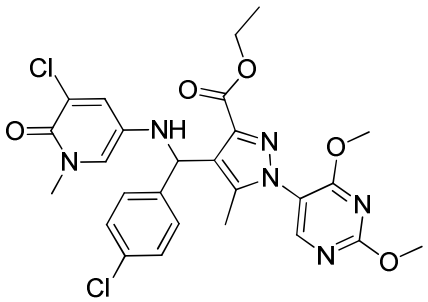
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.3: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



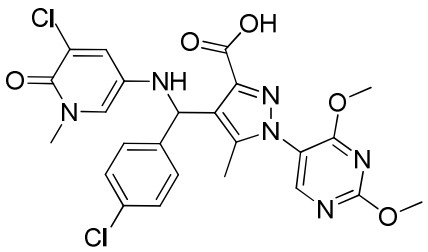
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (Etapa 55.2) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 4.92 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (Hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.4: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



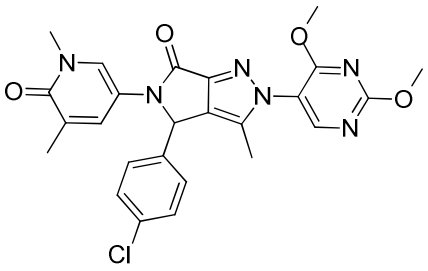
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.76 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Paso 55.5: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



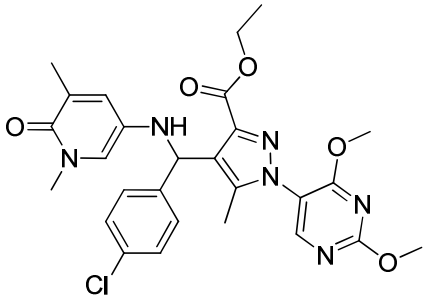
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.4). t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



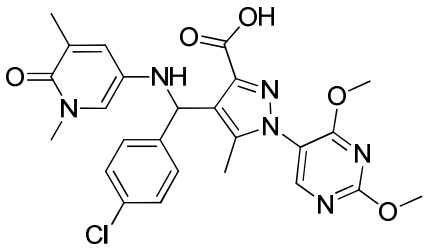
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 56,2). t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88-1.95 (m, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26-7.33 (m, 2 H) 7.35-7.44 (m, 3 H) 7.75 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H).

Paso 56.1: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



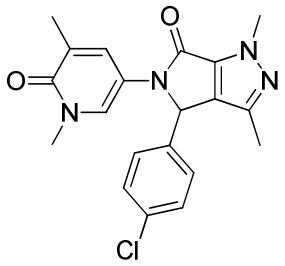
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-metoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 56,2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



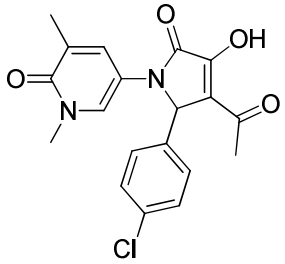
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 56.1). t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525 $[M+H]^+$, ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (500 mg, 1.341 mmol) en tolueno (5 ml) y EtOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.353 ml, 6.71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con AcOH (10 ml), se calentó y se agitó a 100 °C durante 1 h, se concentró bajo presión reducida y se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et_2O proporcionó el producto del título (191 mg, 0.499 mmol, rendimiento 37%) como un sólido blanco. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83-1.97 (m, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 3 H) 7.69 (d, J=2.7, Hz, 1 H).

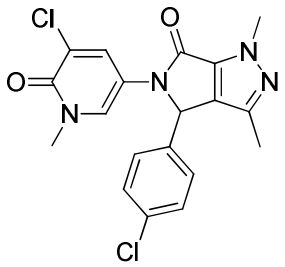
Paso 5.71: 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



Un matraz de fondo redondo se cargó 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) (3 g, 21.71 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (2.348 g, 16.70 mmol) y 2,4 –dioxovalerato de etilo (3.17 g, 20.04 mmol) en AcOH (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó y agitó a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se desechó y la fase se acuosa se ajustó a pH 1-2, se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

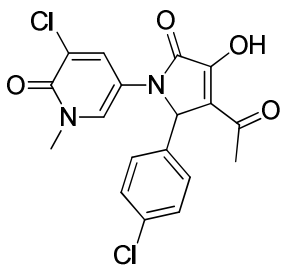
Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (3.82 g, 8.71 mmol, rendimiento 52%) como un sólido negro. t_R: 3.54 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (300 mg, 0.763 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.201 ml, 3.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et_2O/CH_2Cl_2 (9:1) proporcionó el producto del título (60 mg, 0.149 mmol, rendimiento 20%) como un sólido blanco. t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

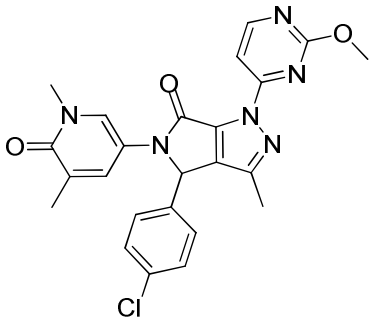
Paso 58.1: 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1

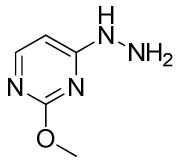
usando 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo en 120 °C durante 1 hora. t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 / 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



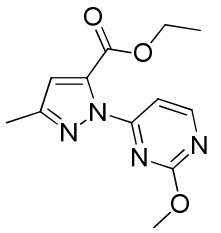
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 59.2). La purificación mediante SFC preparativa quiral (sílice, gradiente de 20%-25% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 5 H) 7.69-7.76 (m, 2 H) 8.64-8.70 (m, 1 H).

Paso 59.1: 4-hidrazinil-2-dimetoxipirimidina



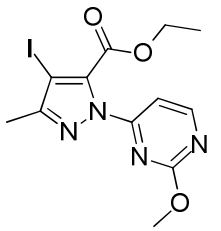
A una solución agitada de 4-cloro-2-metoxipirimidina (5.7 g, 39.4 mmoles) en EtOH (100 ml) bajo Ar se añadió hidrato de hidrazina (3.83 ml, 79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/1-5% / NH_3 al 1%) para proporcionar el producto del título (4.40 g, 31.4 mmol, rendimiento 80%) como un solído blanco. ESI-MS: 141 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 59,2: 1-(2-dimetoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



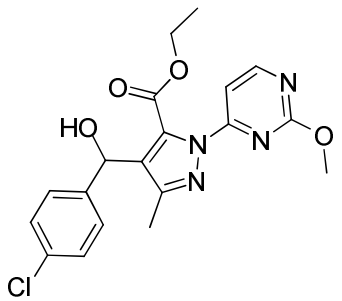
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-hidrazinilo-2-metoxipirimidina (Paso 59.1). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 263 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.3: 4-yodo-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



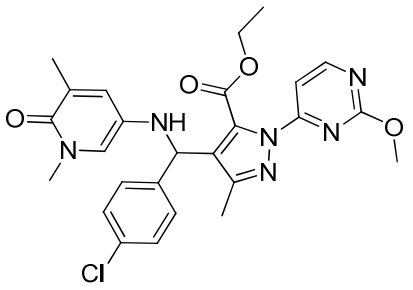
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (etapa 59.2) a 85 ºC durante 18 h. 5.27 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.81 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.4: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



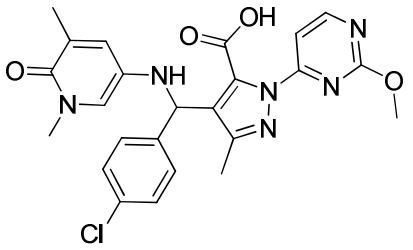
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 59.3) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 60 min. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.5: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



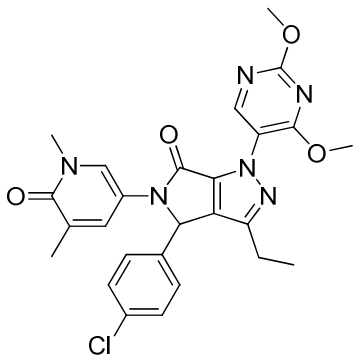
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol- 5-carboxilato de etilo (paso 59.4) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 523 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 59.6: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



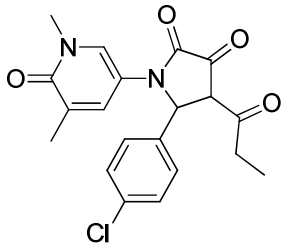
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 59.5) durante 2 horas a temperatura ambiente t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$, ESI-MS: 491 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución de hidrocloruro de 5-hidrazinil-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) (413 mg, 2 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOAc (123 mg, 1.5 mmoles), ácido sulfámico (99 mg, 1 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (204 mg , 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a 100 °C en el MW. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido mediante HPLC preparativa para proporcionar, tras la cristalización a partir de THF/Et_2O, el producto del título (68 mg, 0.124 mmol, rendimiento 25%) como un sólido. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, J= 7.8 Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 2.36 (m, 1H) 2.44 (m, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.24 (m, 1H) 7.34 (m, 2H) 7.37-7.45 (m, 3H) 7.72 (s, 1H) 8.59 (s, 1H).

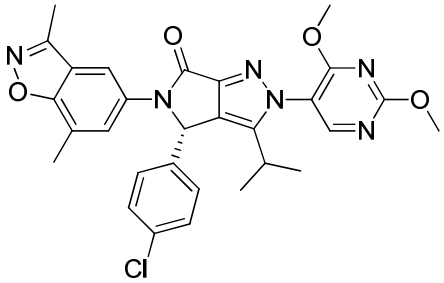
Paso 60.1: 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-clorobenzaldehído y de 2,4-dioxohexanoato de etilo a reflujo durante 7 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexane/CH_2Cl_2/MeOH 40:60:10 a 0:60:10). t_R: 0.82 min (LC-MS

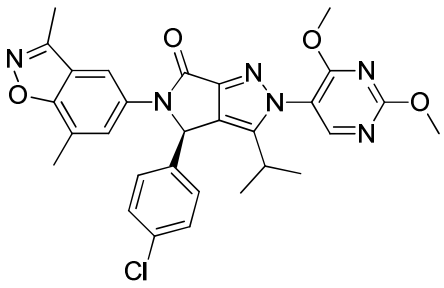
2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 61: (S)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (153 mg, 0.271 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.5%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml / min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

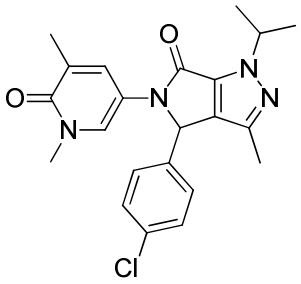
Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (159 mg, 0.282 mmol, rendimiento del 49%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.6%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml / min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

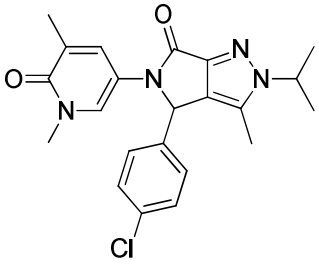
Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-

4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 6-11% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43-1.54 (m, 6 H) 1.93 (s, 6 H) 3.36 (s, 3 H) 4.66-4.80 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.34-7.42 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

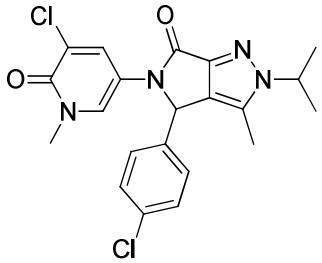
Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina.
El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 16-21% en 6 min_total 11 min). t_R:
4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.45 (m, 6 H) 1.92 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H)

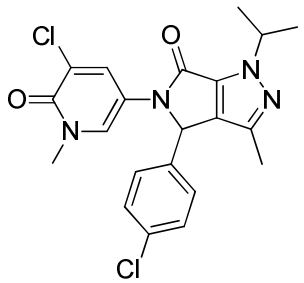
3.36 (s, 3 H) 4.52-4.62 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 17-22% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 6 H) 2.07 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 4.52-4.62 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.87-7.90 (m, 1 H) 7.90-7.93 (m, 1 H).

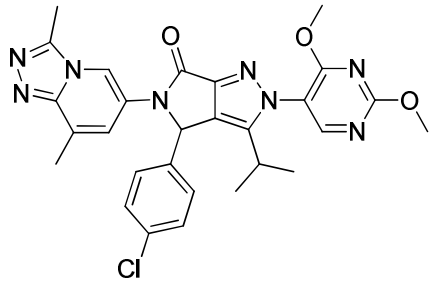
Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina.t_R: 4,69 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431 / 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45-1.57 (m, 6 H) 1.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 4.67-4.79 (m, 1 H) 6.11 (s,

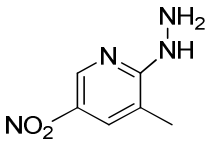
1 H) 7.28 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



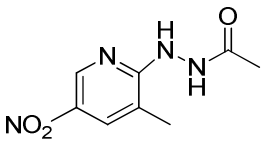
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 67.6) en una mezcla de CH_2Cl_2/DMF 20:1 durante 30 min a temperatura ambiente. La purificación mediante SFC preparativa aquiral (dietil-amino, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 10:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.49 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.66 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.65 (s,1 H) 7.22-7.68 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Paso 67.1: 2-hidrazinil-3-metil-5-nitropiridina



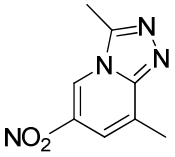
A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (35 g, 200 mmol) en EtOH (400 ml) se añadió hidrato de hidrazina (30.0 g, 600 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con H_2O fría y Et_2O y se secó a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (25.40 g, 113 mmol, 98%) como un sólido de color amarillo. t_R: 0.43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$; ESI-MS: 167 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 67.2: N'-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)acetohidrazida



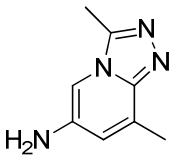
A una suspensión de 2-hidrazinilo-3-metil-5-nitropiridina (Paso 67.1) (33.2 g, 198 mmol) en dioxano (175 ml) se añadió Ac_2O (20.5 ml, 217 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y Et_2O, y se secó bajo presión reducida a 50 ºC para proporcionar el producto del título (41.5 g, 198 mmol, rendimiento del 99.5%) en forma de sólido de color beige claro. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 211 $[M+H]^+$; ESI-MS: 209 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 67,3: 3,8-dimetil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



A una suspensión de N'-(3-metil-5-nitropiridin-2-il) acetohidrazida (Paso 67.2) (41.5 g, 198 mmol) en dioxano (180 ml) se añadió AcOH (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente y la cristalización se facilitó mediante la adición de Et_2O (700 ml) durante un período de 3 horas. Después de agitar la suspensión durante 3 horas a 0 °C, se recolectaron los cristales, se lavaron con Et_2O y se secaron para proporcionar el producto del título (23.4 g, 119 mmol, rendimiento 60%) como un sólido de color amarillo claro. t_R: 0.51 min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0.35; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (s, 3H) 2.80 (s, 3H) 7.87 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H) 9.45 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H).

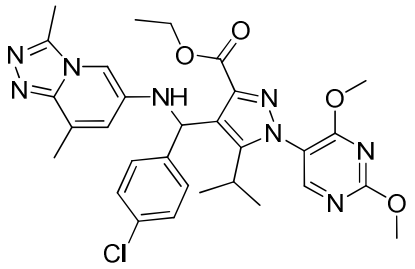
Paso 67.4: 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina



Una suspensión de 3,8-dimetil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (Paso 67.3) (14. g, 71. mmol) y Pd al 10% / C (2.5 g, 25. mmoles) en MeOH (300 ml) se agitó durante 5 horas bajo 4

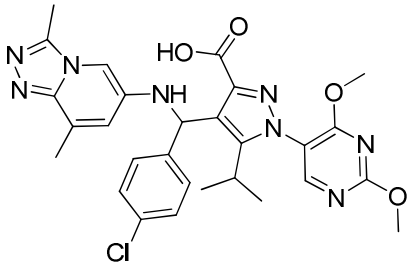
bar de atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió más Pd al 10% / C y la mezcla de reacción se agitó1 hora más en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / (CH_2Cl_2-MeOH 19:1) 50-100% (CH_2Cl_2-MeOH 19:1)) para proporcionar el producto del título como sólido amarillo. t_R: 0.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) R_f = 0.26; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 5.05 (br. s, 2H) 6.75 (br. s, 1H) 7.18 (br. s, 1H).

Paso 67.5: 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.11) y 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) durante la noche a temperatura ambiente. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

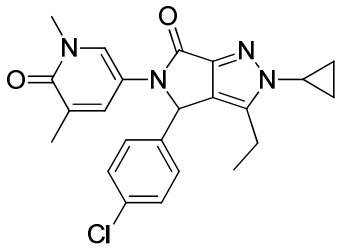
Paso 67.6: Ácido 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 usando 4-((4-clorofenil) ((3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) amino) metil)-1- (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 67.6). t_R: 0.93 min

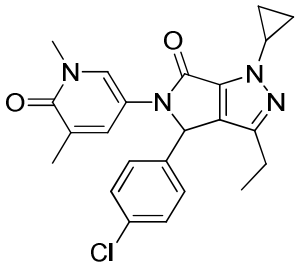
(LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$; ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



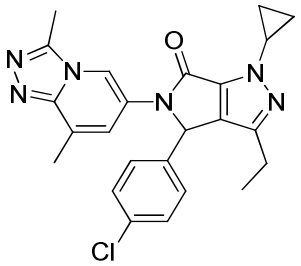
A una solución de 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (300 mg, 0.698 mmol) en EtOH (1.5 ml) se añadió hidrocloruro de ciclopropilhidrazina (99 mg, 0.907 mmol) y trietilamina (0.126 ml, 0.907 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 0.5 horas a 70 °C y durante 0.5 h a 90 °C. El ácido sulfámico (102 mg, 1.047 mmol) y AcOH (1.5 ml) se añadieron a la mezcla y la reacción se sometió a irradiación en MW durante 2 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano / EtOAc / MeOH (20:80:8 a 10:1). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 12-17% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título (16 mg, 0.037 mmol, rendimiento del 5%) como un sólido amarillo. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.03-1.24 (m, 4 H) 1.94 (s, 3 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 2.66-2.81 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.66-3.75 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



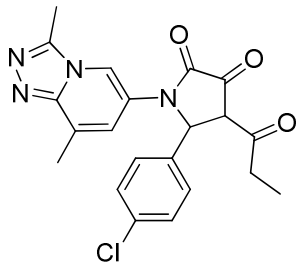
El compuesto se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (paso 60.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 7-12% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma de color amarillo. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.04 (dd, *J*=7.2, 1.7 Hz, 2 H) 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.21-2.31 (m, 1 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.82 (dt, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



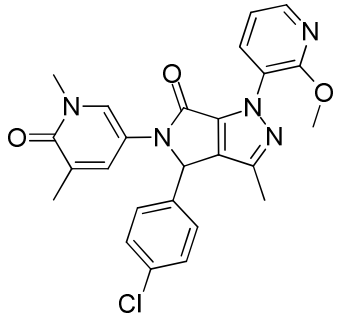
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (4-etil-piridina, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma incolora. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.03-1.11 (m, 2 H) 1.21-1.32 (m, 2 H) 2.29 (dt, *J*=15.0, 7.6 Hz, 1 H) 2.38 (dt, *J*=15.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (tt, *J*=7.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.28-7.42 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Paso 70.1: 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 mediante 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxohexanoato de etilo a 110 °C durante 4 h. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$, ESI-MS: 409 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



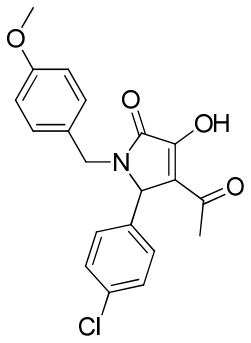
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4) y 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 23.2) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 22-27% en 6 min total 11 min). t_R: 4.34 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 71.1: 3-hidrazinil-2-metoxipiridina



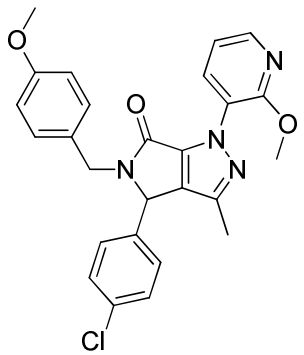
A una solución agitada de 3-amino-2-metoxipiridina (5 g, 40.3 mmol) en HCl 6 N (80 ml) se añadió por goteo una solución de $NaNO_2$ (2.78 g, 40.3 mmol) en agua (50 ml) a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, se añadió por goteo una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (22.72 g, 101 mmol) en HCl 6 N (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 10-11 con una solución de KOH al 40% en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (4.97 g, 33.9 mmol, rendimiento 84%) como aceite rojo. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 140 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 71.2: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 4-metoxibencilamina, 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo a 120 °C durante 3 h. El producto del título se precipitó a temperatura ambiente. t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 372 $[M+H]^+$, ESI-MS: 370 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

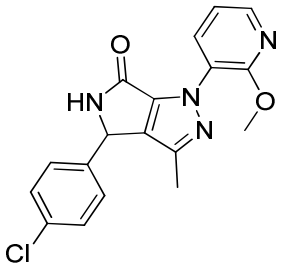
Paso 71.3: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (Paso 71.2) y

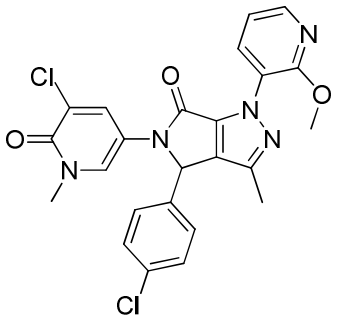
3-hidrazinilo-2-metoxipiridina (paso 71.1). t_R: 5.79 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 71,4: 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (paso 71.3) (2.8 g, 5.90 mmol) en CH_3CN (80 ml) y H_2O (20 ml) se añadió CAN (9.70 g, 17.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-2.5%). El residuo se trituró en CH_2Cl_2 para proporcionar el producto del título (1.06 g, 2.93 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R: 4,36 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

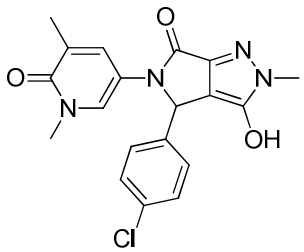
Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (250 mg, 0.636 mmol) y TEA (0.115 ml,

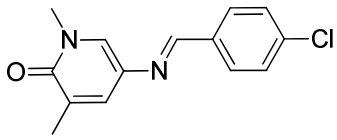
0.827 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió 3-hidrazinilo-2-metoxipiridina (paso 71.1) (115 mg, 0.827 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 90 °C. Se añadió ácido sulfámico (93 mg, 0.954 mmol) y AcOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El residuo se purificó adicionalmente mediante SFC (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min_total 11 min) y se trituró en hexano/Et_2O (2:1) para proporcionar el producto del título (13 mg, 0.026 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco. t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.32-7.37 (m, 2 H) 7.40-7.45 (m, 2 H) 7.88-7.96 (m, 3 H) 8.28-8.33 (m, 1 H).

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 57 usando 2-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4, 5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (paso 73.2) y hidracina de metilo a reflujo durante 32 h. t_R: 0.68 min (LC-MS 2); ESI-MS: 385 $[M+H]^+$, ESI-MS: 383 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (CH_2Cl_2/7.5%MeOH/1%AcOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.44 (m, 3 H) 5.62 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.17-7.34 (m, 3 H) 7.60 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

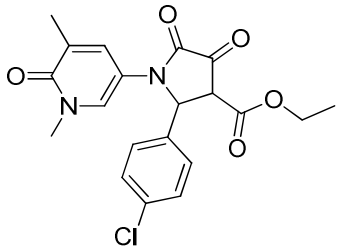
Paso 73.1: (E)-5-((4-clorobencilideno) amino)-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



A una solución agitada de 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2) (5.2 g, 376

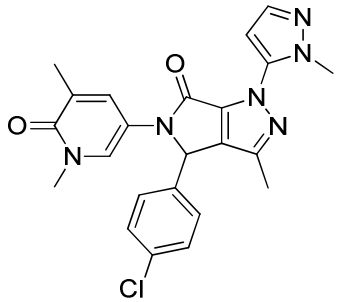
mmoles) en EtOH (100 ml) se añadieron 4-cloro-benzaldehído (5.04 g, 35.8 mmoles) y AcOH (0.410 ml, 7.17 mmol). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y la mezcla cruda resultante se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (7.6 g, 29.2 mmol) como sólido de color beige. t_R: 0.92 min (LC-MS 2).

Paso 73,2: 2-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de (E)-5-((4-clorobenciliden) amino)-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 73.1) (4 g, 15.34 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió sal de sodio de oxalacetato de dietilo (6.45 g, 30.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 y agua y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (4.42 g, 8.34 mmol, rendimiento 54%) como un sólido de color beige. t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$, ESI-MS: 401 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

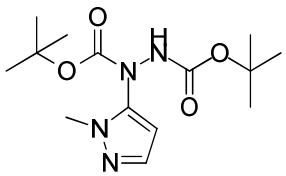
Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58

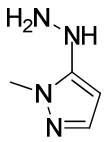
utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.33-7.47 (m, 5 H) 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 74.1: 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 utilizando 1-metil-5-bromopirazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-30%). t_R: 4.46 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (Hexano/EtOAc 1:1).

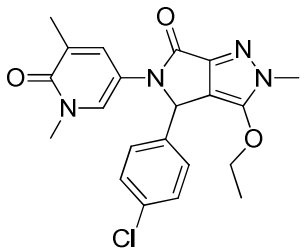
Paso 74.2: 5-hidrazinil-1-metil-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (paso 74.1). ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

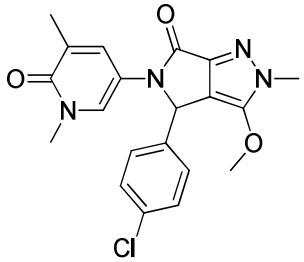
Ejemplo 75: VACIO

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



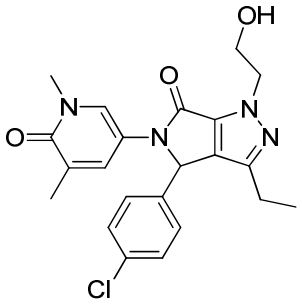
Se añadió NaH (19.19 mg, 0.48 mmol) a una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 73) (142 mg, 0.369 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodoetano (0.036 ml, 0.443 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% ammonia/7.5% MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, el producto del título (77 mg, 0.186 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (1% amoniaco/7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.60-3.77 (m, 4 H) 3.89-4.03 (m, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.30-7.44 (m, 3 H) 7.66 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



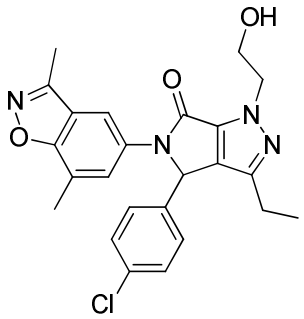
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 76 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 73) y yoduro de metilo t_R. 0,86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1% amoniaco7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.19-7.42 (m, 5 H) 7.64 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



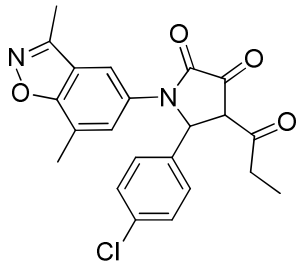
A una solución de 2-hidraziniletanol (76 mg, 1.0 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 70 °C y durante 0.5 horas a 90 °C en el MW. El volumen de MeOH se redujo a 1 ml y se añadió AcOH (2 ml) y ácido sulfámico (97 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 110 °C en el MW. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó con solución de K_2CO_3 al 20% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) luego se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 15-20% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título (97 mg, 0.225 mmol, rendimiento 45%) como una espuma incolora. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.25-2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.44 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H) 3.95-4.05 (m, 2 H) 4.43 (dd, *J*=5.6, 3.7 Hz, 2 H) 5.50 (s, 1 H) 6.91-7.03 (m, 4 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H).

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



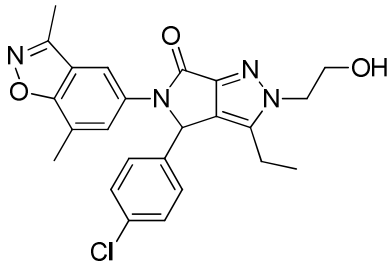
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 usando 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 79.1) y 2-hidraziniletanol. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 90:10:1 a 50:50:5 a 0:10:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 79.1: 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona



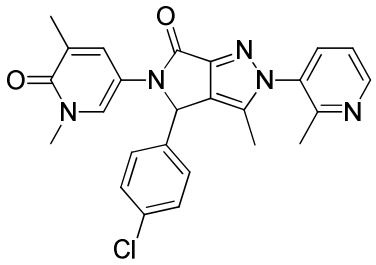
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 utilizando 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-amina (Paso 46.6) a 110 °C durante 5 h. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexan0/CH_2Cl_2/MeOH 20:80:8 a 100:10) seguido por recristalización en EtOAc / hexano. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



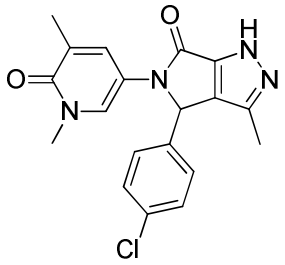
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 79 usando 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 9.1) y 2-hidraziniletanol t_R. 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



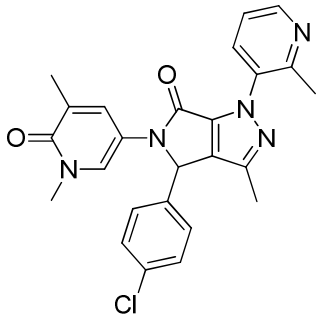
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiidin-3-i)-3-metil4,5-dihiropirolo[3,4-c]piazol-6(1H)-ona(Paso 81.1) (200 mg, 0.42 mmol) en CAN (4 ml) con tamices moleculares (4 g) en Ar se añadió ácido 2-metilpiridina-3-borónico (166 mg, 1.085 mmol), piridina (0.088 ml, 1.085 mmol) y cobre (II)acetato(148 mg, 0.813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 65 °C. Se añadió ácido 2-metilpiridina-3-borónico (1.485 g, 10.85 mmol) en porciones durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1,5-5%). seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min) y se trituró en hexano/Et_2O (1:1) para proporcionar el producto del título (11 mg, 0.024 mmol, rendimiento del 4%). t_R: 3.20 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.28-7.49 (m, 6 H) 7.77 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=7.8, 1.56 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).

Paso 81.1: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



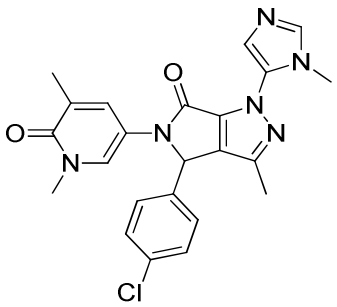
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1). t_R: 3.36 min (HPLC 1).

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



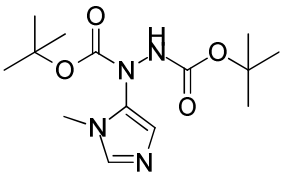
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 t_R: 3.37 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.30-7.46 (m, 6 H) 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



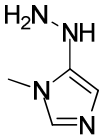
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y 5-hidrazinil-1-metil-1H-imidazol (etapa 83.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 2-5%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 22-27% en 6 min_total 11 min) y trituración en Hex/Et_2O (1:1). t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 6.16 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.31-7.43 (m, 5 H) 7.69-7.75 (m, 2 H).

Paso 83.1: 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 usando 5-bromo-1-metilimidazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%). t_R: 3.29 min (HPLC 1); t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 313 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

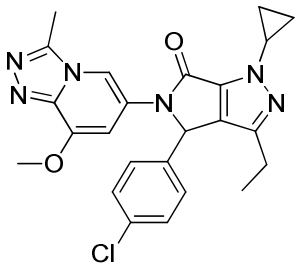
Paso 83.2: 5-hidrazinil-1-metil-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1-(1-metil-1H-imidazol-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (paso 83.1)

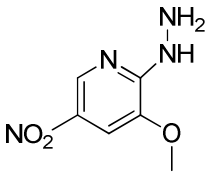
a temperatura ambiente durante 2 horas. ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



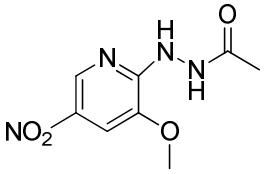
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina en MeOH. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 15-20% en 6 min_total 11 min). t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 84.1: 2-hidrazinil-3-metoxi-5-nitropiridina



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.1 utilizando 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina. t_R: 0.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 185.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

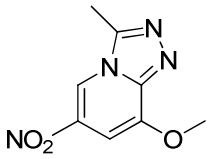
Paso 84.2: N'-(3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)acetohidrazida



A una suspensión de 2-hidrazinilo-3-metoxi-5-nitropiridina (Paso 84.1) (20 g, 106 mmol) en dioxano (170 ml) se añadió a temperatura ambiente Ac_2O (13.1 ml, 138 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua

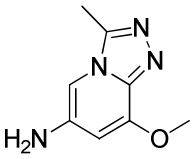
helada(700 ml) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y Et_2O, y se secó bajo presión reducida a 50 ºC para proporcionar el producto del título (23.3 g, 101 mmol, rendimiento 95%) como un sólido amarillo. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 227 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 225 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 84,3: 8-metoxi-3-metil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



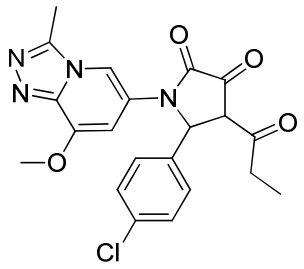
A una suspensión de N'-(3-metoxi-5-nitropiridin-2-il) acetohidrazida (Paso 84.2) (23.3 g, 84 mmoles) en CH_3CN (200 ml) se añadió DIEA (11.1 ml, 63.3 mmol) y por goteo $POCl_3$ (11.8 ml, 127 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas a 90 °C. La mezcla enfriada se añadió lentamente a agua (600 ml), se agitó durante 30 min antes de neutralizar la mezcla con $NaHCO_3$ sólido a pH 6.5. El producto se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH 6:1. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 50:50:5 a 0:50:5) seguido por recristalización en CH_2Cl_2/EtOAc/Et_2O. t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 209 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.29 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H) 9.25 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H).

Paso 84.4: 8-metoxi-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina



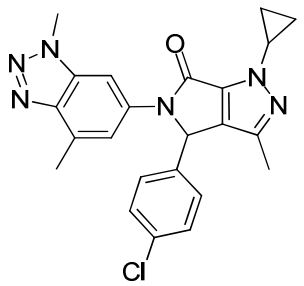
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.4 usando 8-metoxi-3-metil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (paso 84.3). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. TLC (CH_2Cl_2-MeOH 10:1) R_f = 0.16; t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.08 (s, 2H) 6.36 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H) 6.97 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H).

Paso 84.5: 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona



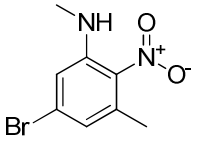
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 usando 8-metoxi-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (Paso 84.4) a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con NaOH 0.5 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0.1 N. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl 4N, se saturaron con NaCl y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 425 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



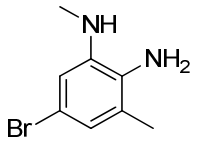
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y 6-bromo-1 ,4-dimetil-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol (paso 85.3) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.95 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.84 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 851: 5-bromo-N ,3-dimetil-2-nitroanilina



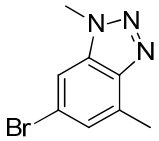
Un vial de MW se cargó con 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (500 mg, 2.137 mmol) y metilamina 2 M en THF (5 ml, 10.0 mmoles). El vial de MW se selló y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de MW durante 30 min a 100 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (520 mg, 2.122 mmol, rendimiento 99%) como un sólido amarillo. t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: sin ionización (LC-MS 2).

Paso 85.2: 5-bromo-N1 ,3-dimetilbenceno-1 ,2-diamina



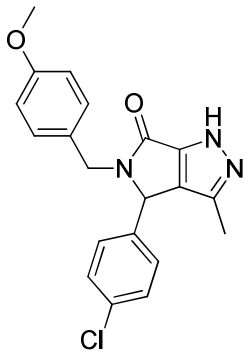
A una solución de 5-bromo-N ,3-dimetil-2-nitroanilina (paso 85.1) (2,7 g, 11.02 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió níquel Raney (189 mg, 2.203 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 10.56 mmol, rendimiento 96%) en forma de sólido blanco. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 214 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 85.3: 6-bromo-1 ,4-dimetil-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol



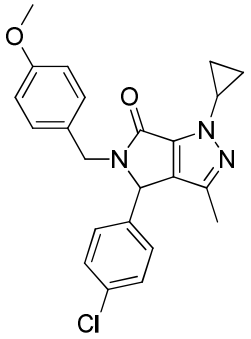
A una solución de 5-bromo-N1 ,3-dimetilbenceno-1 ,2-diamina (paso 85.2) (2,5 g, 11.62 mmol) en HCl cc (15 ml, 494 mmol) se enfrió a 0 ºC se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (0.962 g, 13.95 mmol) en agua (25 ml). La mezcla resultante se dejó calentar y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaOH hasta pH básico, se produjo un precipitado. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 9.95 mmol, rendimiento 86%) como un sólido de color beige. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 228 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 85.4: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (Paso 71.2) e hidrato de hidrazina a 100 °C durante 16 horas. t_R 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 368 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 366 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

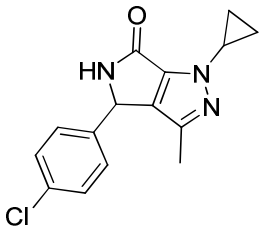
Paso 85.5: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.4) (8.76 g, 23.82 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (4.09 g, 47.6 mmol), (II) acetato de cobre (5.19 g, 28.6 mmoles), Na_2CO_3 (5.05 g, 47.6 mmol) y 2,2 '-bipiridina (3.72 g, 23.82 mmol) y la mezcla resultante se agitó 16 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 15-30%) para proporcionar el producto del título (3,27 g, 7.62 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo.

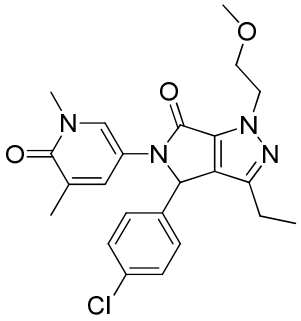
t_R: 5.77 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 85.6: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencol)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 85.5) bajo la radiación MW 140 °C durante 2 horas. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (Hexano/EtOAc 1:1).

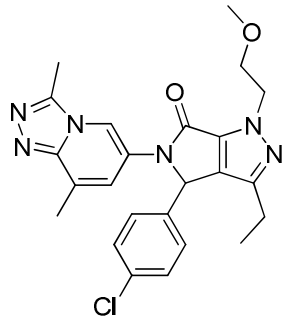
Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina- 2,3-diona (Paso 60.1), 2-metoxietil)hidrazina. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido por SFC quiral preparativa (4-etil-piridina, gradiente de 8-13% en 6 min_total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.26-2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 4.35-4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.33-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

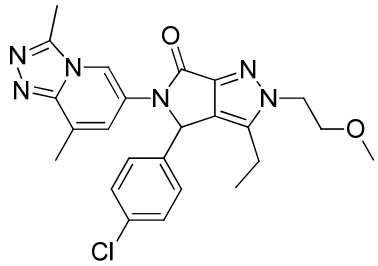
Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-

1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



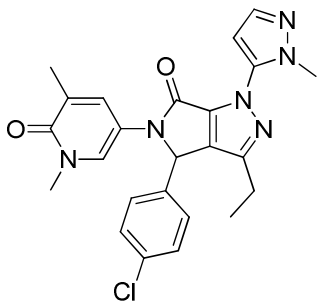
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 86 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1). t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2,23-2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 4.35-4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7,32-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



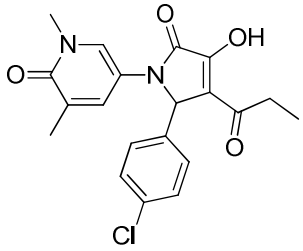
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 87 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1). t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



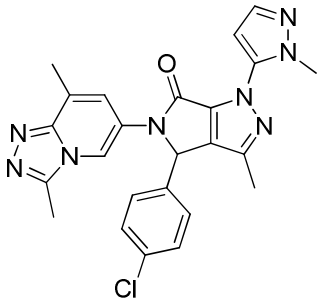
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 89.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 10-15% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et_2O. t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (1%amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35-2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.34-7.48 (m, 5 H) 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Paso 89.1: 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



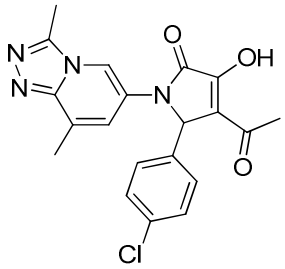
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2) a 100 °C durante 2 horas. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.81-0.97 (m, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.59-2.88 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 5.81 (s, 1 H) 7.14-7.38 (m, 4 H) 7.44 (dd, J=2.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 11.97 (br. s., 1 H).

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



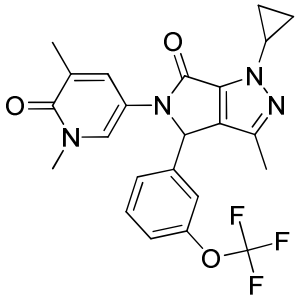
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% ammonia/7.5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (1% amoniaco/7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.58-6.68 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.45 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H).

Paso 90.1: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona



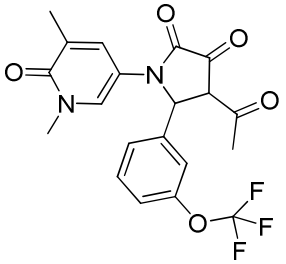
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 mediante 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



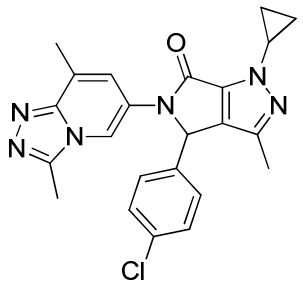
A una solución de 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 91.1) (50 mg, 0.118 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió hidrocloruro de ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) (25.7 mg, 0.237 mmol) y TEA (0.082 ml, 0.592 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 120 °C durante 2 horas. Se añadió AcOH para acidificar la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó medainte cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 / (CH_2Cl_2/MeOH 19:1 NH_3) 0-100%) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.021 mmol, rendimiento 18.1%) como una espuma amarilla. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 1.24 (br. s., 3 H) 1.93 (s, 6 H) 3.37-3.39 (m, 1 H) 3.81 (br. s., 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.22-7.57 (m, 5 H) 7.76 (br. s., 1 H).

Paso 91.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 3-trifluorometoxi-benzaldehído y acetopiruvato de etilo a 110 °C durante 4 horas t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



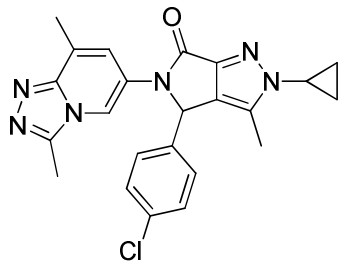
Una mezcla de 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 92.1) (630 mg, 1.588 mmol) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina (517 mg, 4.76 mmol) en EtOH (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2/ acuoso saturado. de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5% / CH_2Cl_2) Para proporcionar el producto del título (412 mg, 0.952 mmol, rendimiento 59.9%) como una espuma amarilla. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (1% amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98-1.11 (m, 2 H) 1.18-1.29 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.75-3.87 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.27-7.39 (m, 5 H) 8.33-8.48 (m, 1 H).

Paso 92,1: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

Una mezcla de 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) (2 g, 12.33 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (1.576 g, 11.21 mmoles) y 2,4-dioxopentanoato de etilo (1.773 g, 11.21 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2/ NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se desecharon, ya que no contenían el producto deseado. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6N y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3.88 g, 8.80 mmol, rendimiento 79%) como una espuma de color beige. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

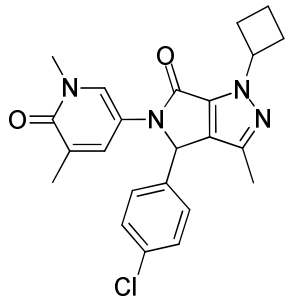
2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 92 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (1% amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95-1.24 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.62-3.79 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.36 (s, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

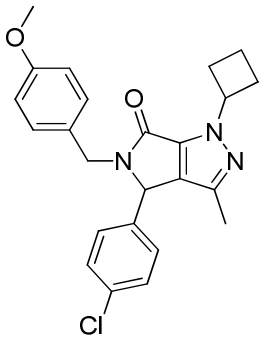
Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno (paso 94.1) y 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 23.2) 16 horas a 100 °C. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-2%) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70-

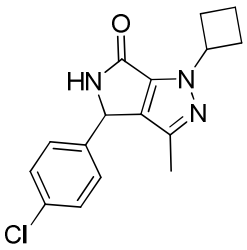
1.84 (m, 2 H) 1.90-1.94 (m, 6 H) 2.34-2.45 (m, 2 H) 2.57-2.73 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 4.91-5.04 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 94.1: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.4) (1 g, 2.72 mmol), PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) y ciclobutanol (0,321 ml, 4,11 mmol) en THF (25 ml) bajo Ar se añadió por goteo DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se se agitó 16 h a temperatura ambiente. Se añadió más PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) y DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-30%) para proporcionar el producto del título (899 mg, 2.024 mmol, rendimiento 75%) como un sólido blanco. t_R: 6.24 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 422 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.83 (hexano/EtOAc 1:1).

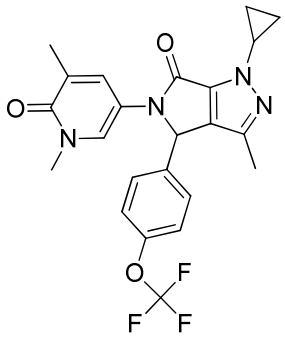
Paso 94.2: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno

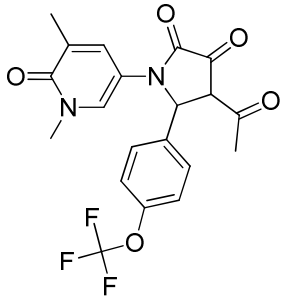
(paso 94.1) bajo la radiación de MW 140 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 15-35%) t_R: 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 302 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (Hexano/EtOAc 1:1).

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



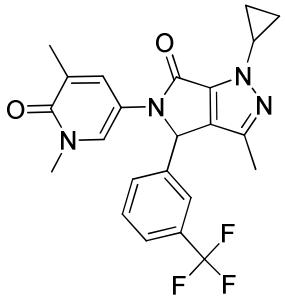
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 95.1). t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 95.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona



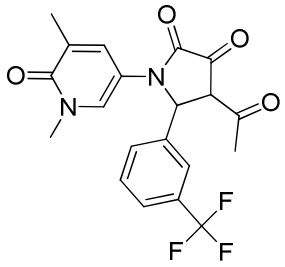
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-trifluorometoxi-benzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



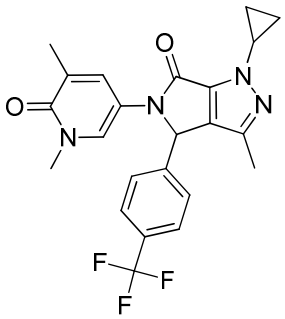
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 96.1). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.92 (d, J=10.7 Hz, 9 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.6 Hz, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.41 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.50-7.60 (m, 2 H) 7.64-7.81 (m, 3 H).

Paso 96.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona



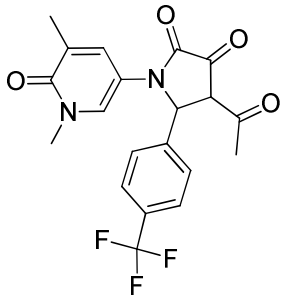
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 3-trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



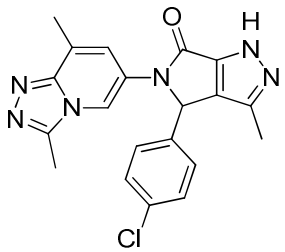
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 97.1) a 120 °C durante 4 horas. t_R: 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 2 H) 1.17-1.28 (m, 2 H) 1.93 (d, J=13.7 Hz, 6 H) 3.36 (br. s., 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Paso 97.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona



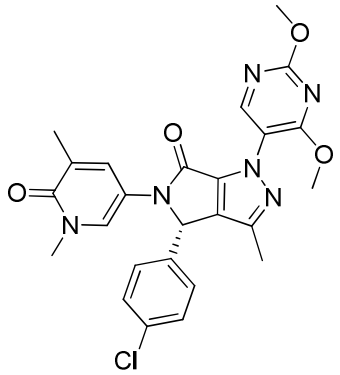
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



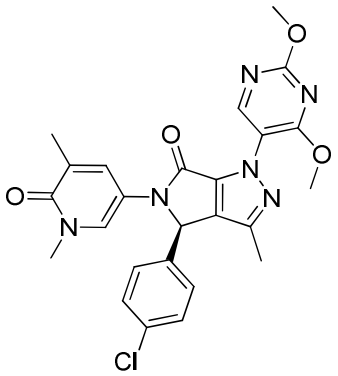
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) e hidrato de hidrazina. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 6.48 (s, 1 H) 7.19-7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H) 13.49 (br. s., 1 H).

Ejemplo de Referencia 99: (S)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



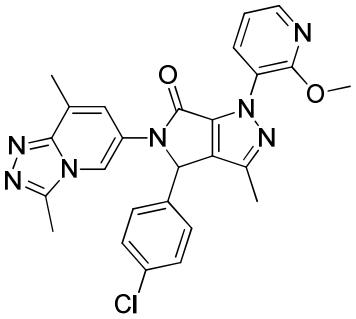
El compuesto del título (206 mg, 0,406 mmol, rendimiento del 32,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH / MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml / min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (199 mg, 0.393 mmol, rendimiento 31.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee = 98.8%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH / MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml / min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

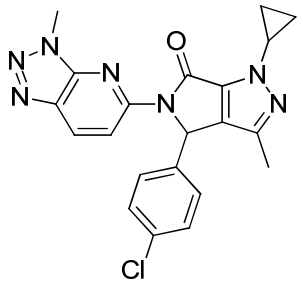
Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) y 3-hidrazinil-2-metoxipiridina (etapa 71,1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5%/CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 12-

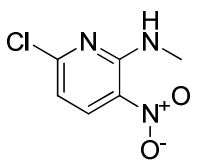
17% en 6 min total 11 min) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1%amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=7.6, 5.01 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.37-7.48 (m, 4 H) 8.00 (dd, J=7.6, 1.71 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



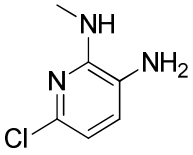
Un matraz se cargó con 5-cloro-3-metil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (Paso 102.3) (132 mg, 0.782 mmol), 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.6) (150 mg, 0.521 mmoles) $Pd_2(dba)_3$ (47.7 mg, 0.052 mmol), fosfato de xanteno (60.3 mg, 0.104 mmol) y Cs_2CO_3 (340 mg, 1.043 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El paladio se retiró usando un cartucho Varian PL-tiol MP SPE y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, el producto del título (153 mg, 0.357 mmol, rendimiento del 68%) como un sólido blanco. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 420 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (50% EtOAc/Hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99-1.16 (m, 2 H) 1.21-1.35 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=3.6 Hz, 3 H) 3.87 (td, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 4.14 (d, *J*=3.7 Hz, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H) 7.26-7.42 (m, 2 H) 7.42-7.58 (m, 2 H) 8.30-8.48 (m, 1 H) 8.54 (dt, *J*=9.2, 3.2 Hz, 1 H).

Paso 102.1: 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina



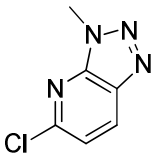
Se añadió metilamina 2M en THF (67 ml, 134 mmol) a una solución agitada de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (12, 93 g, 67 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se particionó entre agua y EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosoa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar el producto del título (10.54 g, 53.4 mmol, rendimiento 80%) como un sólido amarillo. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 187 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano).

Paso 102,2: 6-cloro-N2-metilpiridina-2 ,3-diamina



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.2 usando 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (Paso 102.1) a temperatura ambiente durante 23 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar un sólido de color púrpura. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (25% EtOAc/Hexano).

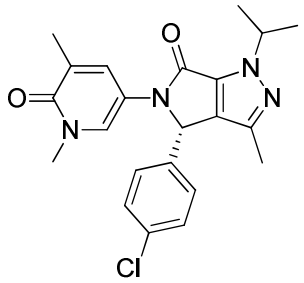
Paso 102.3: 5-cloro-3-metil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina



Se añadió $NaNO_2$ (350 mg, 5.08 mmol) a una solución agitada de 6-cloro-N2-metilpiridina-2 ,3-diamina (Paso 102.2) (800 mg, 5.08 mmol) en HCl 2 N (8 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 168 / 170 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (50% EtOAc/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

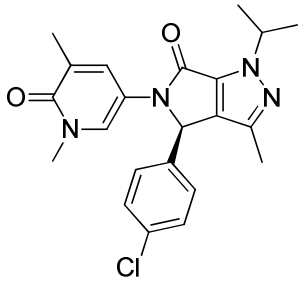
d_6) δ ppm 4.25 (s, 3 H) 7.44-7.62 (m, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 103: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



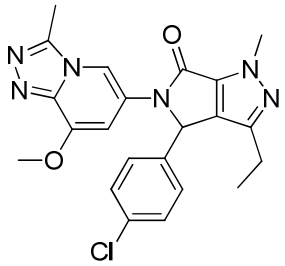
El compuesto del título (163 mg, 0.397 mmol, rendimiento del 36.5%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 100%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



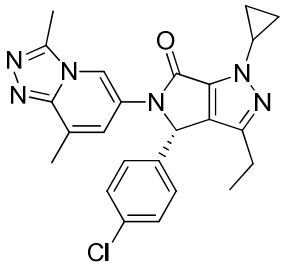
El compuesto del título (172 mg, 0,419 mmol, rendimiento del 38.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.1%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



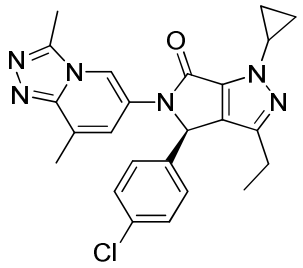
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y hidracina de metilo en MeOH. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min). t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 106: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



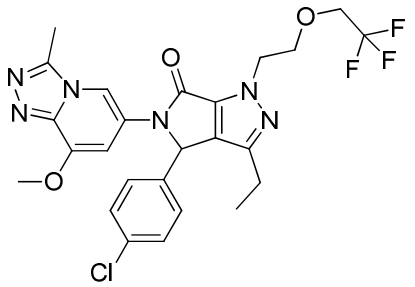
El compuesto del título (112 mg, 0.246 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.2%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH / isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml / min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 107: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



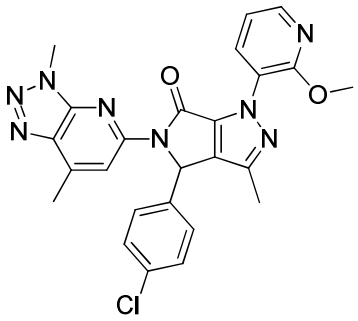
El compuesto del título (109 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 43%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,8%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH / isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml / min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.00-1.11 (m, 2 H) 1.20-1.30 (m, 2 H) 2.21-2.43 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



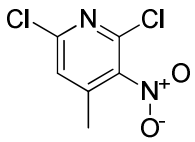
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando clorhidrato de 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y (2-(2,2,2-trifluoroetoxi) etil)hidracina en MeOH y TEA. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min). t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-a]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



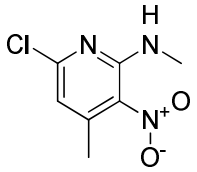
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (etapa 109.4) y 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40% / hexano) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 6-11% en 6 min total 11 min). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (40%EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 6.74 (s, 1 H) 7.14-7.26 (m, 1 H) 7.36 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.49 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.96-8.05 (m, 1 H) 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.28-8.38 (m, 1 H).

Paso 109.1: 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina



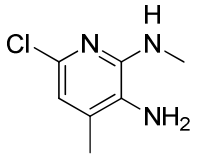
A una suspensión de 2,6-dicloro-4-metilpiridina (1 g, 6.17 mmol) en anhídrido de ácido trifluoroacético (5 ml, 35.4 mmoles) enfriado a 0 ºC se añadió por goteo ácido nítrico (0.579 ml, 12.96 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución enfriada de metabisulfito de sodio (1.183 g, 6.17 mmol) en agua (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 usando solución de NaOH 8N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (1.187 g, 5.73 mmol, rendimiento 93%) como un sólido blanco. t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.90 (s, 1 H).

Paso 109.2: 6-cloro-N ,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina



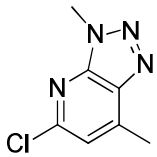
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.2 usando 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina (Paso 109.1) a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.90 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.9 Hz, 1 H).

Paso 109.3: 6-cloro-N2 ,4-dimetilpiridina-2 ,3-diamina



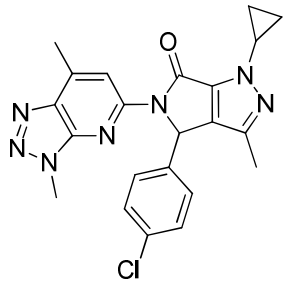
Un matraz se cargó con 6-cloro-N ,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (Paso 109.2) (1 g, 4.96 mmol), hierro (1.385 g, 24.80 mmol) y NH_4Cl 7N (21.26 ml, 149 mmol) en EtOH (40 ml) y la mezcla resultante se calentó y agitó a 85 °C durante 30 min. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se volatiles se eliminaron bajo presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaronre Na_2SO_4 y se concentrarono bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar el producto del título (660 mg, 3.85 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color beige. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 172 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (50% EtOAc/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 5.91 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H).

Paso 109.4: 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina



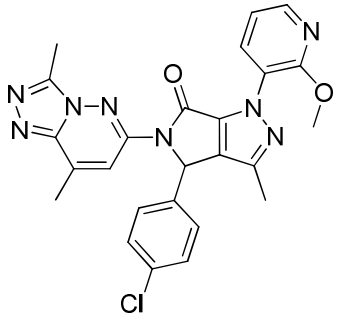
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.3 usando 6-cloro-N2 ,4-dimetilpiridina-2 ,3-diamina (Paso 109.3). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (25% EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 4.25 (s, 3 H) 7.39-7.53 (m, 1 H).

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



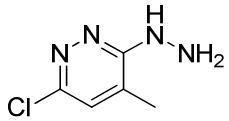
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (etapa 109.4) y 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-il-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6). La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ (75 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc 25-45%). t_R: 5.69 min (HPLC 1); t_R: 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (EtOAc/hexano 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.11 (m, 2 H) 1.19-1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.78-3.87 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.58 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



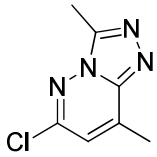
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min). t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.51-2.57 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H) 7.37-7.44 (m, 2 H) 7.47-7.54 (m, 2 H) 7.97-8.06 (m, 2 H) 8.32 (d, J=4.3 Hz, 1 H).

Paso 111.1: 6-cloro-3-hidrazinil-4-metilpiridazina



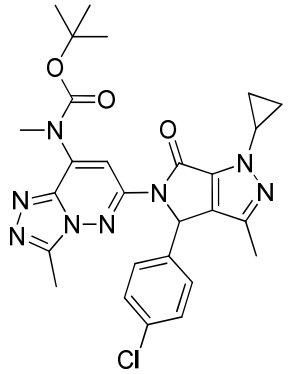
Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (5 g, 30.7 mmol) en hidrato de hidrazina (30.4 ml, 153 mmol) se calentó y se agitó a 80 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; el sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida. La recristalización en EtOH caliente seguido de trituración en EtOH y ultra sonidos proporcionó el producto del título (721 mg, 4.55 mmol, rendimiento 14.8%) como un sólido blanco. t_R: 0.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 111.2: 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina



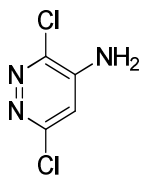
Se disolvió 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina (Paso 111.1) (721 mg, 4.55 mmol) en AcOH (15 ml, 262 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas organicas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (752 mg, 3.91 mmol, rendimiento 84%) como un sólido gris. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 112: (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno (paso 85.6) y (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) (metil) carbamato de terc-butilo (Paso 112.5). t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.25 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.90 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.79-3.88 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.43-7.48 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H).

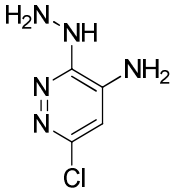
Paso 112.1: 3,6-dicloropiridazin-4-amina



Un vial de MW, se cargó con 3,4,6-tricloropiridazina (5 g, 27.3 mmol) y NH_3 7 N en MeOH

(19.47 ml, 136 mmoles). El vial MW se selló y la mezcla resultante se sometió a MW irradiación a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 35-60%) para proporcionar el producto del título (1.49 g, 8.63 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo. t_R: 1.61 min (HPLC 1); t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 112,2: 6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-amina



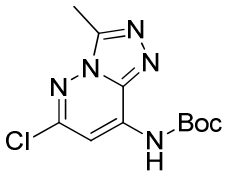
A una suspensión agitada de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (Paso 112.1) (1.49 g, 9.09 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina (11.04 ml, 227 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta y se agitó a 100 ºC durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con agua (25 ml) para proporcionar el producto del título (478 mg, 3 mmol, rendimiento 33%) como un sólido amarillo. t_R: 0.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 112,3: 6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-amina



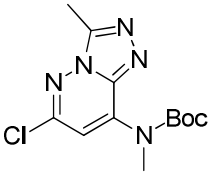
Un vial de MW se cargó con 6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-amina (Paso112.2) (475 mg, 2.98 mmol) y acetato de potasio (467 mg, 4.76 mmol) en AcOH (5 ml). El vial MW se selló y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 170 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) para proporcionar el producto del título (450 mg, 2.451 mmol, rendimiento del 82%). t_R: 2.32 min (HPLC 1); t_R: 0.55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 184 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 182 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 112.4: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de 6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-amina (Paso 112.3) (308 mg, 1.678 mmol), TEA (0.935 ml, 6.71 mmol) y DMAP (205 mg, 1.678 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se añadió Boc_2O (1.168 ml, 5.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-50%) para proporcionar el producto del título (307 mg, 1.117 mmol, rendimiento 66%) como un sólido blanco. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 284 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 282 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (hexano/EtOAc 1:1).

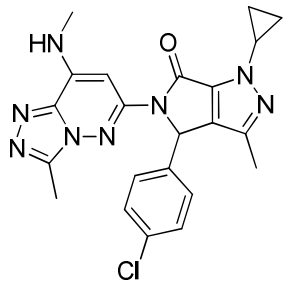
Paso 112,5: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) carbamato de terc-butilo (Paso 112.4) (202 mg, 0.712 mmoles) en DMF (4 ml) bajo Ar se añadió NaH (34.2 mg, 0.854 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió MeI (0.053 ml, 0.854 mmol) a la mezcla y se agitó durante 30 min más. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 25-40%) para proporcionar el producto del título (208 mg, 0.699 mmol, rendimiento 98%) como un sólido blanco. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 298 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).

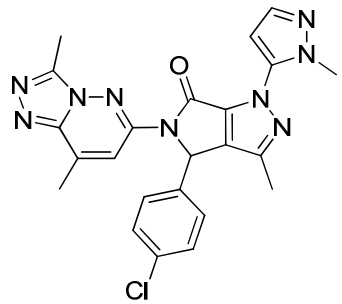
Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 112) (200 mg, 0.364 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (0.561 ml, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de trituración en Et_2O para proporcionar el producto del título (130 mg, 0.290 mmol, rendimiento del 79%). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2 H) 1.19-1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.85-2.94 (m, 3 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.31-7.36 (m, 2 H) 7.37-7.42 (m, 2 H) 8.01-8.10 (m, 1 H).

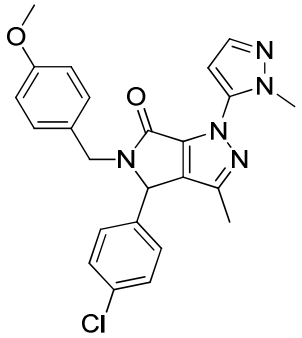
Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo [3 ,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 114,2) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice

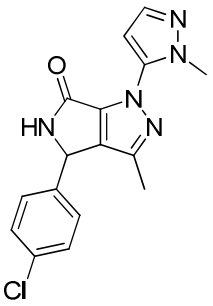
(CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et_2O. t_R: 4.37 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 474 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 472 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.54-7.60 (m, 3 H) 8.02-8.05 (m, 1 H).

Paso 114.1: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



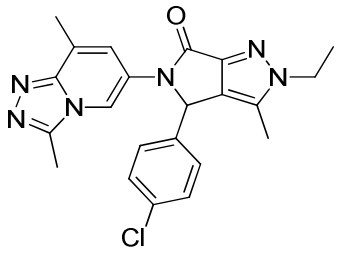
A una solución agitada de 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (paso 71.2) (3 g, 8.07 mmol) en EtOH (50 ml) y tolueno (50 ml) se añadió 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2) (1.941 g, 10.49 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 20 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-50%) para proporcionar el producto del título (3,15 g, 6,89 mmol, rendimiento 85%) como un sólido amarillo. t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 114.2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



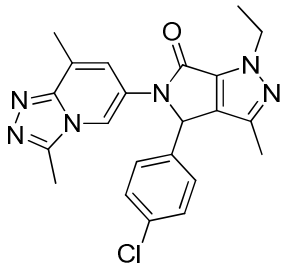
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.6 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 114.1). t_R: 4.14 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 328 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 326 $[M-18+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,61 (EtOAc).

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



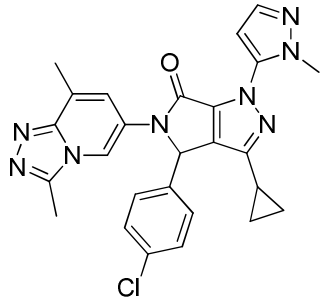
Se añadió NaH (21.18 mg, 0.529 mmol) a una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (160 mg, 0.407 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodoetano (0.039 ml, 0.489 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 19-24% en 6 min, total de 11 min) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, 31 mg, 0.074 mmol, rendimiento 18%) como un sólido blanco. t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33-7.40 (m, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



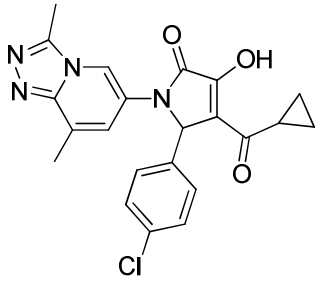
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 115 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.28 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



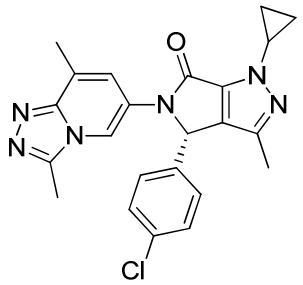
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 114.1 utilizando 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 117.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5% /CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 23-28% en 6 min total 11 min). Una tercera purificación se realizó medainte HPLC preparativa (Gilson GX-281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 mm. flujo: 30 ml / min. Gradiente: 30% to 60% B in 18 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH_3CN. detección: UV). Las fracciones se combinaron, se basificaron con $NaHCO_3$, el CH_3CN se eliminó bajo presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, de un sólido blanco. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.03-0.14 (m, 1 H) 0.67-0.80 (m, 2 H) 0.80-0.92 (m, 1 H) 1.78-1.85 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

Paso 117.1: 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona



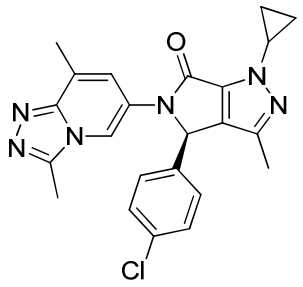
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 utilizando 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.60-0.97 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.55-2.68 (m, 3 H) 2.85-2.93 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.11-7.28 (m, 2 H) 7.28-7.41 (m, 3 H) 8.50 (s, 1 H)-falta OH.

Ejemplo de Referencia 118: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



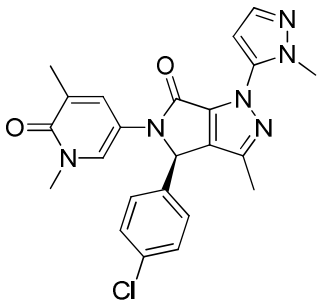
El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml / min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 119: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



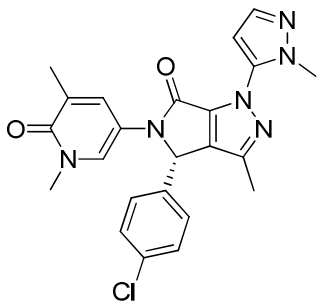
El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml / min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



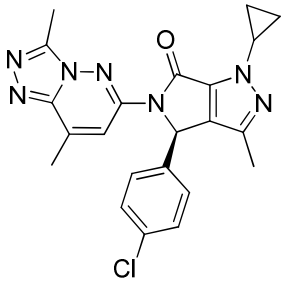
El compuesto del título (45 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 40%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,3%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0.249 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 121: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



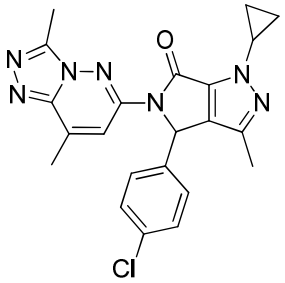
El compuesto del título (47 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0.249 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



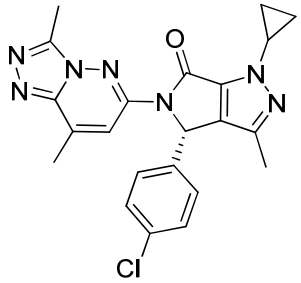
El compuesto del título (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 26%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 122.1: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH 0.5-1%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min). t_R: 4.66 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.14 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04-1.08 (m, 2 H) 1.21-1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.32-7.37 (m, 2 H) 7.42-7.47 (m, 2 H) 8.08-8.14 (m, 1 H).

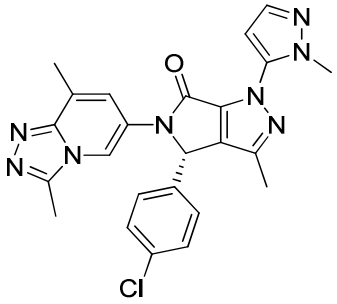
Ejemplo de Referencia 123: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 24,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,7%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

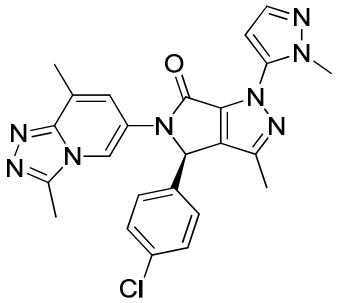
Ejemplo de Referencia 124: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-

3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



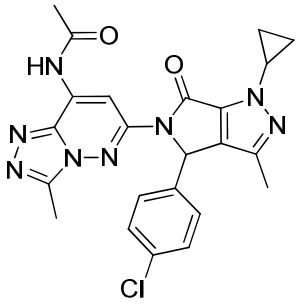
El compuesto del título (73 mg, 0.154 mmol, rendimiento del 44.5%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 20 x 250 mm 5 µm ; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



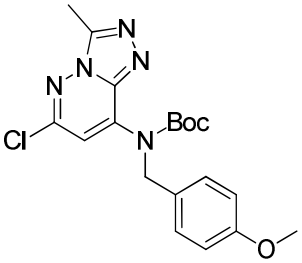
El compuesto del título (77 mg, 0.163 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 20 x 250 mm 5µm; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida



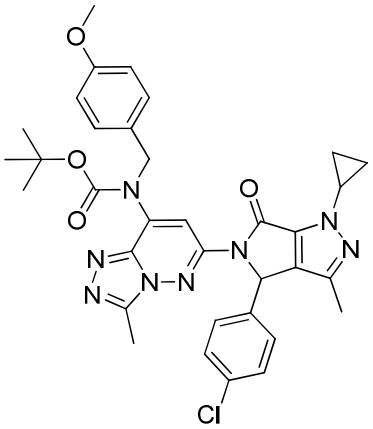
Un matraz se cargó con 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 126.3) (40 mg, 0.092 mmol) y Ac_2O (0.434 ml, 4.60 mmol) en piridina (2 ml) en atmósfera de Ar y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 20 horas a 115 °C. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) y se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (27 mg, 0.057 mmol, rendimiento 62%) como un sólido blanco. t_R: 4,73 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.11 (m, 2 H) 1.17-1.30 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 3.76-3.88 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.29-7.37 (m, 2 H) 7.38-7.48 (m, 2 H) 9.12 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Paso 126.1: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo



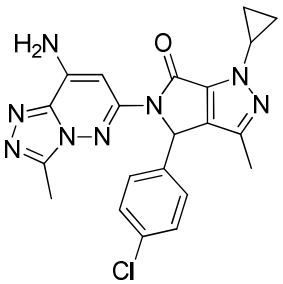
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)carbamato de terc-butilo (Paso 112.4) y 4-metoxibencilcloruro en 80 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-25%). t_R: 5.35 min (HPLC 1); t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 404 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1)

Paso 126.2: 6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) (4-metoxibencil) carbamato de terc-butilo (Paso 126.1). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0,5-2,5%). t_R: 6.05 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 655 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 653 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

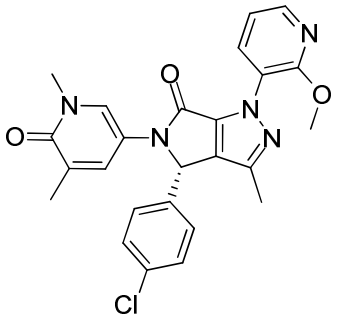
Paso 126.3: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (Paso 126.2) a temperatura ambiente durante 30 min y después, 80 º C durante 10 min. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1.5-4%). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-

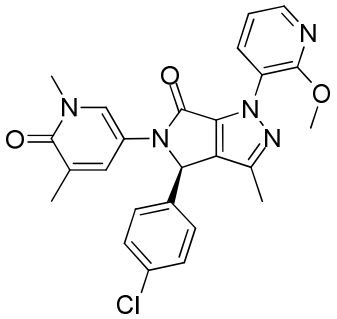
MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.07 (m, 2 H) 1.20-1.25 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30-7.41 (m, 4 H) 7.49 (br. s., 2 H).

Ejemplo de Referencia 127: (S))-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (75 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0.357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

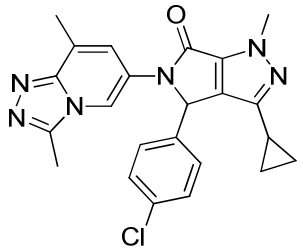
Ejemplo 128: (R))-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (36 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 21,2%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-

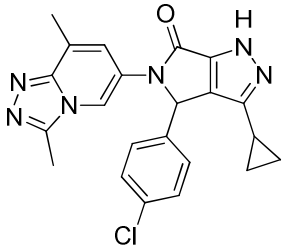
dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0.357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 129.1) y MeI a temperatura ambiente durante 30 min. El producto crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 19-24% en 6 min total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm-0.10-0.07 (m, 1 H) 0.50-0.78 (m, 3 H) 1.59-1.76 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.32-7.45 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

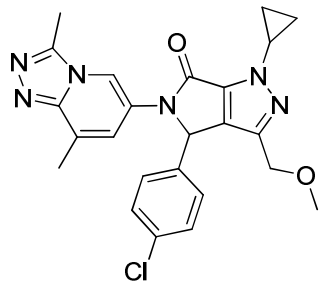
Paso 129.1: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanovarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 117.1) e hidrato de hidrazina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH /CH_2Cl_2). t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00-0.11 (m, 1 H) 0.44-0.65 (m, 1 H) 0.65-0.78 (m, 1 H) 0.80 – 0.90 (m, 1 H) 1.68-1.88 (m, 1 H) 2.42 (s, 3

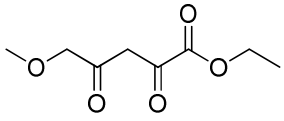
H) 2.61 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.16-7.45 (m, 5 H) 8.38 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 13.55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 130.4) y 6-bromo-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (Paso 130.6). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110 ºC. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-5.5%), el residuo resultante se purificó mediante SFC (columna: PPU, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 12% de B durante 1 min, 12-17% B en 6 min, 17-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-12% de B en 1 min, 12% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (151 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.03-1.11 (m, 2 H) 1.23-1.31 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.84-3.92 (m, 1 H) 3.99 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28-7.35 (m, 4 H) 7.37 (br. s, 1 H) 8.48 (br. s, 1 H).

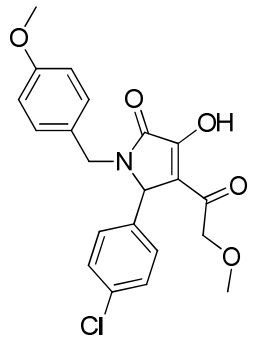
Paso 130.1: 5-metoxi-2 ,4-dioxopentanoato de etilo



Se añadió por goteo metoxiacetona (5.22 ml, 56.8 mmol) a una solución fría (0 °C), agitada de etóxido de sodio (21% en EtOH, 20.2 g, 62.4 mmol) y EtOH (50 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió oxalato de dietilo (7.71 ml, 56.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (75 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2. Las

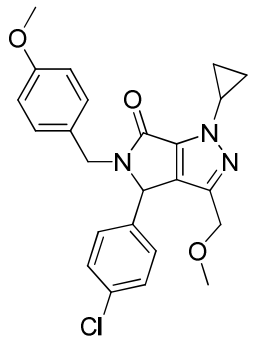
capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-10%) para proporcionar el compuesto del título (3.21 g) como un aceite de color amarillo. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1, tinción CPS).

Paso 130.2: 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4-(2-metoxiacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 57.1 pero utilizando cantidades equimolares de 5-metoxi-2 ,4-dioxopentanoato de etilo (Paso 130.1), 4-clorobenzaldehído, y 4-metoxibencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 120 °C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5.21 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 402.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

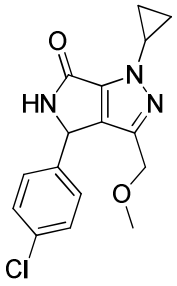
Paso 130,3: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-(metoximetil)-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



Se añadió ciclopropilhidrazina (2.71 g) (Paso 17.2) a una solución de 5-(4-clorofenil)-3-

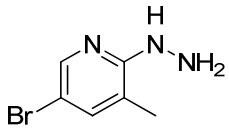
hidroxi-4-(2-metoxiacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (5 g, 12.4 mmoles) (etapa 130.2) en una mezcla de EtOH y tolueno (60 ml, 1:1, v/v). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 115 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ solución, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50%) para proporcionar el compuesto del título (2.62 g) como un sólido de color amarillo. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 130.4: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 23.9 pero utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 130.3) y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a 110 °C bajo irradiación de MW. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-65%) para proporcionar el compuesto del título (933 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 318.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (hexano/EtOAc 1:1).

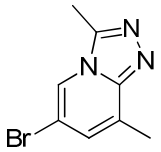
Paso 130.5: 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina



Se añadió hidrato de hidrazina (119 ml, 2.422 mmol)a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (50 g, 242 mmol) en 2-metoxietanol (250 ml). La solución resultante se agitó 30 h a 120 °C y se concentró. El residuo amarillo se purificó mediante trituración con H_2O para proporcionar el compuesto del título (24 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-

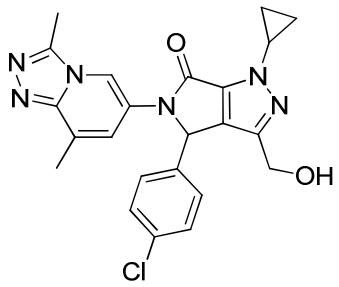
MS: 201.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Paso 130.6: 6-bromo-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



Una solución de anhídrido acético (12.22 ml, 129 mmol) en THF (10 ml) se añadió durante un período de 10 min a una suspensión de 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina (25 g, 118 mmoles) (etapa 130.5) en dioxano (125 ml) y ácido acético (25 ml), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se calentó a 100 °C, se agitó durante 7 horas a esta temperatura, y se concentró. El residuo sólido se purificó mediante trituración con TBME para proporcionar el compuesto del título (25.7 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 225.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

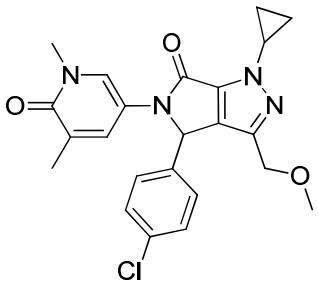
Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Se añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 0.337 ml, 0.337 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (130 mg, 0.281 mmol) (Ejemplo 130) en CH_2Cl_2 (5 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 2-8%), el residuo resultante se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (28 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.02-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.28 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.80-3.90 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=12.90,

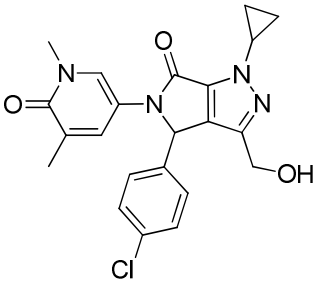
5.87 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=5.87, 4.30 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H).

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 pero utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 130.4) y 5-bromo-1 ,3-dimetil-2-piridona. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) para proporcionar el compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00-1.07 (m, 2 H) 1.20-1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.81-3.89 (m, 1 H) 3.97 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20-7.28 (m, 2 H) 7.31-7.37 (m, 2 H) 7.40-7.45 (m, 1 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

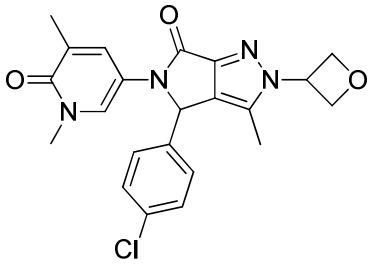
Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 131, pero la realización de la adición de BBr_3 a 0 °C y agitando la mezcla de reacción durante 10 min a esta temperatura antes de inactivarla. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) para proporcionar el

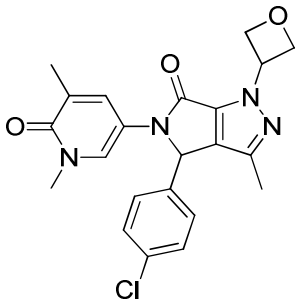
compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00-1.05 (m, 2 H) 1.20-1.24 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=13.10, 6.06 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=5.87, 4.69 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.21-7.26 (m, 2 H) 7.30-7.36 (m, 2 H) 7.38-7.42 (m, 1 H) 7.74 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



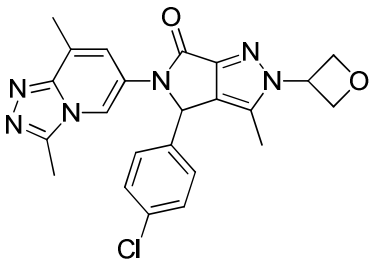
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (100 mg, 0.271 mmol) en DMF (3 ml) se añadió en atmósfera de Ar NaH (13.01 mg, 0.325 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-yodooxetano(0.030 ml, 0.352 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%), seguido mediante SFC quiral preparativa (columna: PPU, 250 x 30 mm, 5µm, 100 A, Princeton; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 20 %, MeOH al 20-25% en 6 min, MeOH al 25-50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) para proporcionar 27 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 135) y diez fracciones que contenían el compuesto del título impuro. Estas fracciones se recolectaron y se evaporaron para proporcionar después de una segunda SFC de purificación 16 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Compuesto del título). t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.84-5.03 (m, 4 H) 5.56-5.69 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.14-7.29 (m, 2 H) 7.31-7.38 (m, 2 H) 7.39-7.42 (m, 1 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



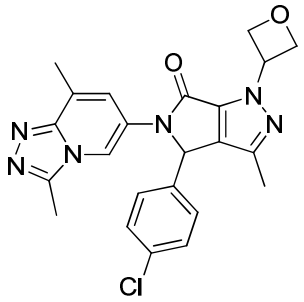
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 134 t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.88-4.96 (m, 2 H) 4.97-5.06 (m, 2 H) 5.65-5.73 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



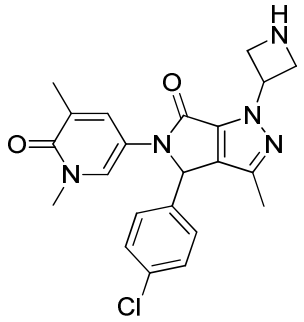
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-iodooxetano. La purificación del producto crudo produjo 50 mg de un 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 137) y 31 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Compuesto del título). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.85-5.00 (m, 4 H) 5.60-5.70 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 136 t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.91-4.99 (m, 2 H) 5.00-5.08 (m, 2 H) 5.68-5.79 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26-7.42 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 138.1: a) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y b) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-24H)-i)azetidina1-carboxiato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4.5%) para proporcionar:

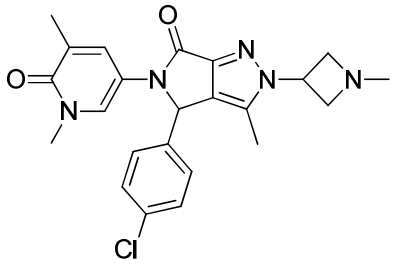
283 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.12 min (LC-MS

2); ESI-MS: 524.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1). 65 mg de y 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 138.2: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

A una solución agitada de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 138.1a) (280 mg, 0.534 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (0.412 ml, 5.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) para proporcionar 200 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70-3.78 (m, 2 H) 4.06-4.14 (m, 2 H) 5.26-5.37 (m, 1 H) 6.07 (br. s, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



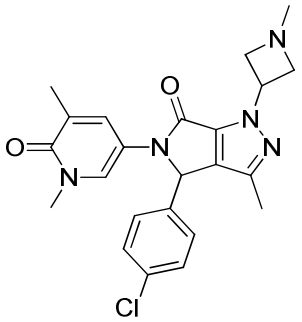
Paso 139.1: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 138.1b). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 139.2: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

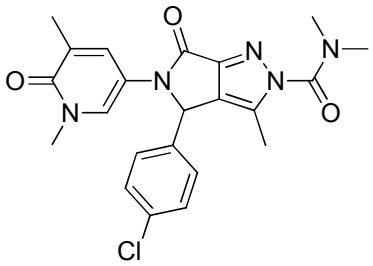
A una solución agitada de 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 139.1) (35 mg, 0.083 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió formaldehído (0.023 ml, 0.248 mmol) en atmósfera de argón. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0.413 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 4-6%) para proporcionar 21 mg de los compuestos del título como un sólido incoloro. t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.32-3.38 (m, 4 H) 3.41-3.47 (m, 1 H) 3.69-3.79 (m, 2 H) 4.93-5.02 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



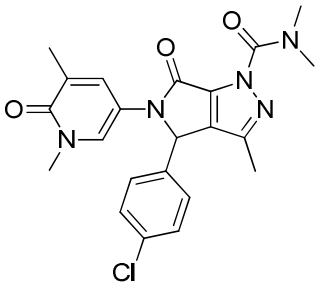
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.83-1.96 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.45-3.59 (m, 2 H) 3.66-3.78 (m, 2 H) 4.97-5.10 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (200 mg, 0.542 mmol) y cloruro de dimetilcarbámico (0.06 ml, 0.651 mmol) en piridina (2 ml) durante 8 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2/agua, y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2.Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (amoníaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2), subsecuentemente SFC quiral preparativa (columna: Reprosil 70 NH2, 250 x 30 mm, 5µm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 15%, MeOH al 15-20% en 6 min, MeOH al 20-50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos resultantes en éter dietílico para proporcionar 68 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida (Ejemplo 142) y 62 mg del compuesto del título. t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.42 Hz, 2 H) 7.37-7.48 (m, 3 H) 7.79 (d, J=2.64 Hz, 1 H).

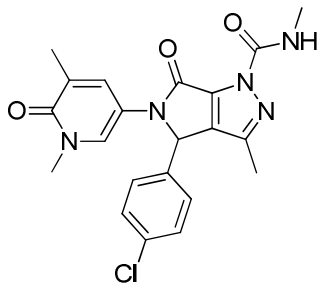
Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 141 t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H)

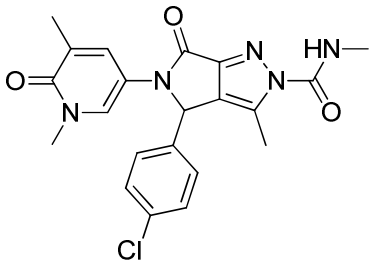
1.98 (s, 3 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.20-7.34 (m, 2 H) 7.34-7.48 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



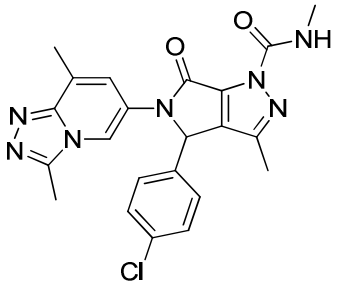
Una mezcla de de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (150 mg, 0.407 mmol), N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida [Duspara, Petar A.; Islam, Md. Sadequl; Lough, Alan J.; Batey, Robert A. Journal of Organic Chemistry (2012), 77 (22), 10362 a 10368] (50.9 mg, 0.407 mmol) y trietilamina (0.057 ml, 0.407 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (50 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambietne, se diluyó con CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (amoniaco al 1% / MeOH al 5% / DCM), subsecuentemente SFC aquiral preparativa (columna: Reprosil 70 NH2, 250 x 30 mm, 5µm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 21%, MeOH al 21-26% en 6 min, MeOH al 26-50% en 1 min, 1.5 min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos resultantes en éter dietílico para proporcionar 57 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 144) y 26 mg del compuesto del título. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.83 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.26-7.45 (m, 5 H) 7.74 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H).

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



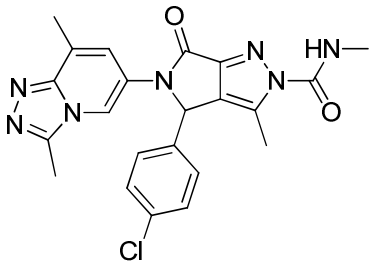
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 143 t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.24-7.33 (m, 2 H) 7.33-7.48 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



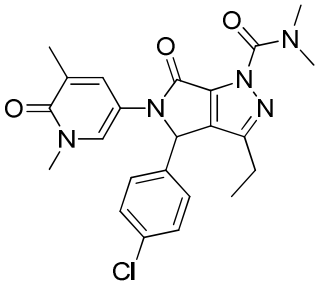
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 143 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). La purificación del producto crudo produjo 65 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 146) y 26 mg del compuesto del título. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 7.23-7.41 (m, 3 H) 7.41-7.50 (m, 2 H) 8.44-8.60 (m, 2 H).

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 145 t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.79 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 6.57 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) 8.77 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



Paso 147.1: 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-uno (paso 20.2) (1.77 g, 12.78 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (1.63 g, 11.62 mmol) y 4-ciclopropil-2, 4-dioxobutanoato de etilo (2 g, 11.62 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 / NaOH 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se descartan. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6 N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 3.06 g del compuesto del título como una espuma de color beige. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

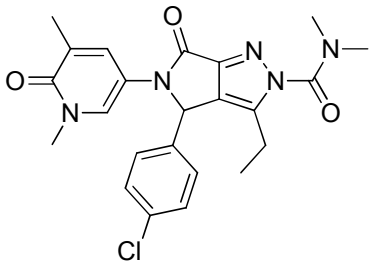
Paso 147.2: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Una mezcla de 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 147.1) (1.5 g, 3.88 mmol), monohidrato de hidrazina (0.942 ml, 19.39 mmoles), etanol (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 18 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con ácido acético (50 ml), se agitó durante 1 hora a reflujo, se diluyó con CH_2Cl_2/solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) y la trituración posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 961 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.90 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35-2.47 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.31-7.51 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 13.41 (br. s., 1 H).

Paso 147.3 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

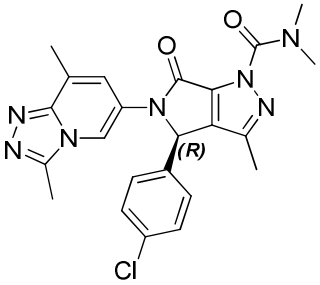
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida (Paso 147.2) (100 mg, 0.261 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C. La purificación del producto crudo produjo 22 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 148) y 28 mg del compuesto del título. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.91 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.27-2.41 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.31-7.47 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 147 t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.83 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.37-2.47 (m, 1 H) 2.55-2.72 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.23-7.33 (m, 2 H) 7.30-7.44 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



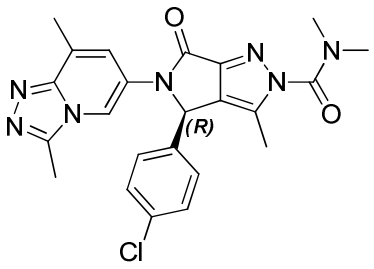
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) y cromatografía quiral posterior. Cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 11 mL/min; detección UV: 220 nm) produjo 20 mg de (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]prazol-1(4H)-carboxamida (Compuesto del título), 24 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida, 42 mg de (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150) y 39 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150). Los cuatro isómeros se obtuvieron enantioméricamente puros (> 99% ee).

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. t_R: 40 min (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.07 (s, 6 H) 6.50 (s, 1 H) 7.22-7.46 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. t_R: 17.9 min (system: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

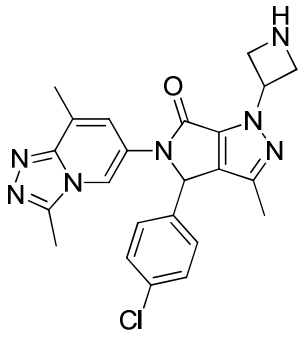


La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 149.

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida. t_R: 100.7 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); t_R: 0,83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.27-7.45 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida. t_R: 26.8 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 151.1: a) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y b) 3-(4-(4-clorofenil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (750 mg, 1.909 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de HPLC preparativa (Gilson GX-281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 ml / min. Gradiente: 5% a 60% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH_3CN. detección: UV) para proporcionar: 641 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto del título). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

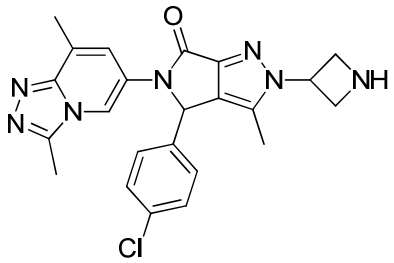
228 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 151.2: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

El compuesto del título (405 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 151.1a) (640 mg, 1.168 mmol). t_R: 0.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS

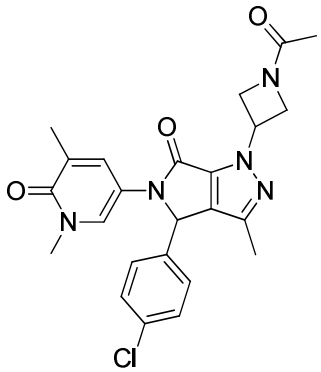
2); R_f = 0.06 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.97 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.79 (t, J=8.21 Hz, 2 H) 4.08-4.23 (m, 2 H) 5.30-5.41 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29-7.40 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (90 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 151.1b) (220 mg, 0,40 mmol). t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.72-3.85 (m, 2 H) 3.99-4.12 (m, 2 H) 5.22-5.31 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.29-7.37 (m, 5 H) 8.44 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

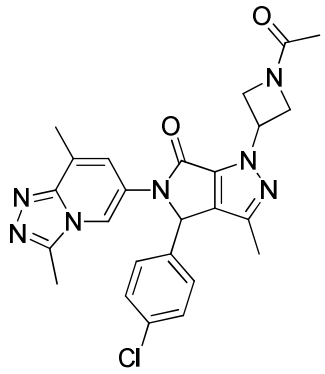
Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2) (70 mg, 0.165 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió trietilamina (0.092 ml, 0.661 mmol) y anhídrido acético (0.031 ml, 0.330 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a

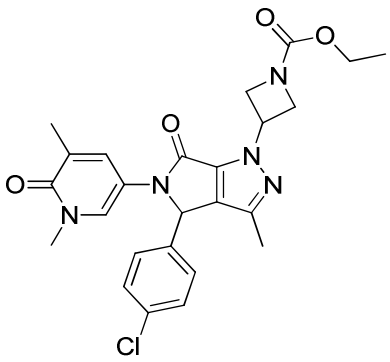
temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH-5%) y la trituración posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 50 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 466.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.79 (d, J=2.74 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.16-4.25 (m, 1 H) 4.28-4.35 (m, 1 H) 4.48-4.56 (m, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 5.32-5.41 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.26-7.31 (m, 2 H) 7.34-7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



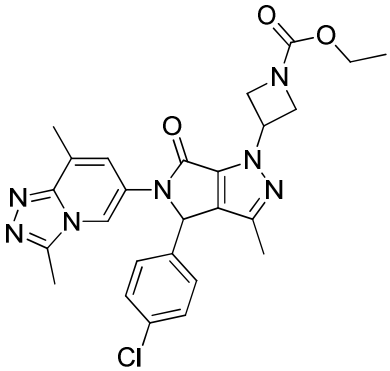
El compuesto del título (79 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 153 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 490.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.81 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.18-4.38 (m, 2 H) 4.49-4.67 (m, 2 H) 5.36-5.47 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29-7.41 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.



A una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2) (50 mg, 0.118 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió trietilamina (0.066 mL, 0.472 mmol) y anhídrido acético (0.023 ml, 0,236 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH-3,5%) y la trituración posterior del material resultante en éter dietílico para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.16 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.02 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.22-4.45 (m, 4 H) 5.32-5.43 (m, 1 H) 6.08 (s, 1 H) 7.25-7.31 (m, 2 H) 7.34-7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

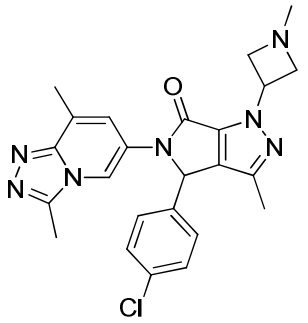
Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título (50 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 155 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

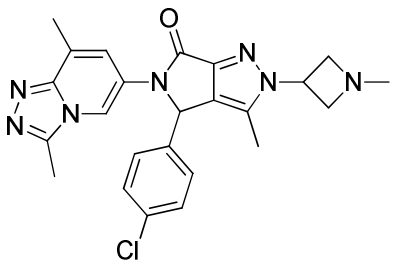
a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (80 mg, 0,179 mmol). t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.17 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.03 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 4 H) 5.34-5.45 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.27-7.44 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



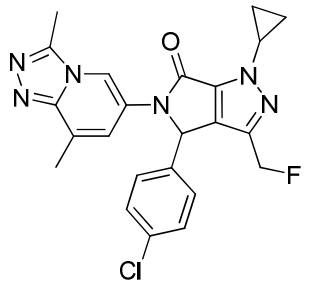
El compuesto del título (53 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 2-3%) y la trituración del material resultante en hexano / éter dietílico (1:1). tR: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.96 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.47-3.61 (m, 2 H) 3.72-3.81 (m, 2 H) 5.02-5.13 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28-7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (48 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 152) (75 mg, 0.167 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 2-3.5%) seguido de trituración del material resultante en éter de dietilo. t_R: 0.60 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.35-3.41 (m, 1 H) 3.42-3.48 (m, 1 H) 3.71-3.80 (m, 2 H) 4.96-5.06 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28-7.36 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

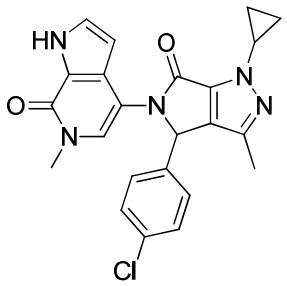
Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihiropirolo[3,4-c]piazol-6(1H)-ona(Ejemplo 131) (218 mg, 0.86 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió DBU (0.10 ml, 0.28 mmol) y Xthal-Fluor-E (167 mg, 0.28 mmol) a 0 °C, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 0 ºC (temperatura interna), durante 36 horas a temperatura ambiente, se inactivó por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: MeOH/CH_2Cl_2; gradiente: 1 min MeOH al 1%, MeOH al 1-3.4% en 11.7 min, 1.8 min MeOH al 3.4% ; flujo: 40 mL/min). El material resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: NC-Diol, 250 x 30 mm, 5µm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 7%, MeOH AL 7-12% en 12 min, MeOH de 12% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml / min) para proporcionar 16 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm .06-1.13 (m, 2 H) 1.26-

1.32 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.90-3.97 (m, 1 H) 4.93-5.33 (m, 2 H) 6.53 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.27-7.39 (m, 5 H) 8.46 (d, J=1.17 Hz, 1 H).

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona



Paso 160.1: 4-bromo-6-metil-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona

Se disolvió 4-Bromo-7-metoxi-1H-pirrolo [2,3-c] piridina (63 g, 0.27 mol) [Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao Journal of Organic Chemistry (2002), 67 (7), 2345-2347] en acetonitrilo / agua (1:1, 1260 ml) y se añadió yoduro de potasio (36.84 g, 0.22 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió por goteo trimetilclorosilano (52.7 ml, 0.41 moles) a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 20 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC usando DCM: MeOH (9.3:0.7) como fase móvil. Después de la terminación de la reacción, el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (1000 ml), hexano (1000 ml) y se secó al vacío para proporcionar pura 50 g del compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.40 (s, 3 H) 6.21 (dd, J=2.6, J=2.0, 1 H) 7.37 (t, J=2.8, 1 H) 11.18 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H).

Paso 160.2: 4-bromo-6-metil-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona

Se añadió hidruro de sodio (49.3 mg, 1.233 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-6-metil-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona (Paso 160.) (200 mg, 0.81 mmoles) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora0 ºC. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0.24 ml, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, se diluyó en EtOAc / agua, y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: EtOAc / hexano, gradiente: 30-51% EtOAc en 11,1 min; flujo: 30 mL / min) para proporcionar 298 mg del compuesto del título como un sólido

incoloro. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 367.1/369.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (EtOAC/hexane 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.15-7.95 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75-7.68 (m, 1 H), 7.65-7.57 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H).

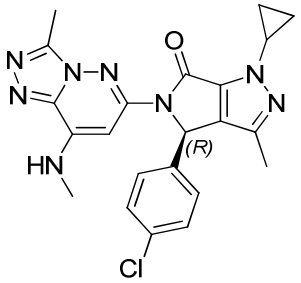
Paso 160.3: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles) , 4-bromo-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona (Paso 160.2) (140 mg, 0.382 mmol), cobre (I) yoduro (66.2 mg, 0.348 mmol), K_3PO_4 (148 mg, 0.695 mmoles), y N, N'-dimetiletilendiamina (0.056 ml, 0.521 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 14 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó en CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 280 mg (31% de pureza) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 574.2.

Paso 160.4: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla de 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Paso 160,3) (280 mg, 0,151 mmol) y terc-butóxido potásico (33.9 mg, 0.302 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 1 hora a 80 ºC, se diluyó en CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: MeOH / DCM; gradiente: 0% a 5% MeOH en 15.0 min; flujo: 30 mL/min). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: sílice, 250 x 30 mm, 5µm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 18%, MeOH al 18-23% en 6 min, MeOH al 23% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml / min) y la trituración posterior en éter dietílico para proporcionar 26 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 95:5); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.39-7.07 (m, 6H), 6.37-6.15 (m, 1H), 6.07 (s, 1H),3.95-3.66 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.39-0.83 (m, 4H).

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

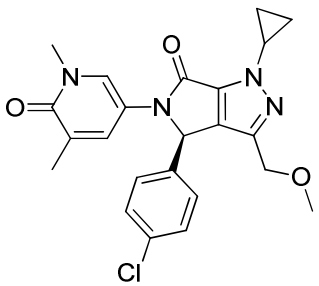


El compuesto del título (38 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak ID 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 10 mL/min; detección UV: 275 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 113).

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 12.76 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 9.62 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



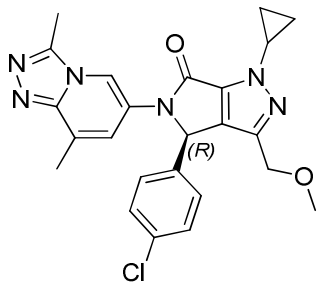
El compuesto del título (32 mg, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5 µm, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 80:20; flujo: 10 mL/min; detección UV: 210 nm) de la mezcla racémica 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-

1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 132)

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 7.51 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 µm, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.34 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 µm, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



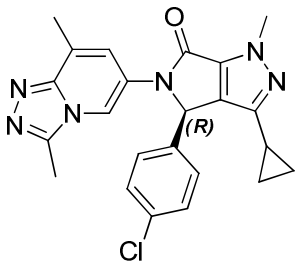
El compuesto del título (134 mg, rendimiento del 39%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60:40; flujo: 50 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) y la cromatografía de gel de sílice posterior sobre Combiflash Isco (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH; gradiente: MeOH al 1.5-10% en 12.0 min, 3 min MeOH al 10%; flujo: 18 mL/min).

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.15 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.87 min (sistema: SFC Thar

analítica; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 164: (S)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

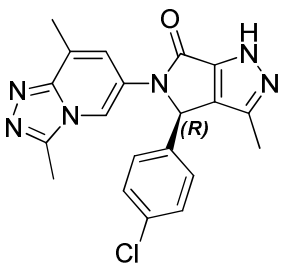


El compuesto del título (26 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC preparativa VWR ; columna: Chiralpak AD-H 20 m, 76.5 x 393 mm; fase móvil: heptano / EtOH 60:40; flujo: 80 mL/min; detección UV: 240 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-3-cIclopropIl-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidroirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) seguido por trituración en éter dietílico.

(R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona 8.80 min (sistema: Shmadzu HPLC; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4.6 x 250 mm; fase móvil: heptano / EtOH 50:50; flujo: 0.8 mL/min; detección UV: 240 nm).

(R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona 5.48 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 µm, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

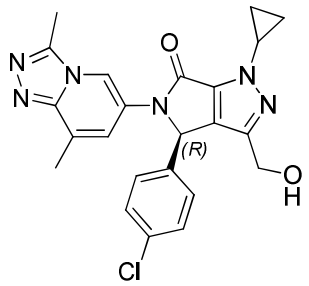


El compuesto del título (133 mg, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralcel OD-H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 70:30; flujo: 120 g/min; detección UV: 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.72 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 1% IPA 5-50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200-350 nm)).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.59 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 1% IPA 5-50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200-350 nm)).

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

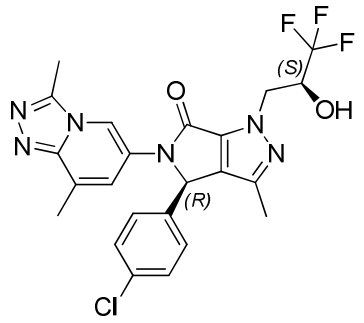


El compuesto del título (48 mg, rendimiento del 37%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO2/iPrOH 60:40; flujo: 50 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 131) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 4.33 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO2/IPrOH + 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

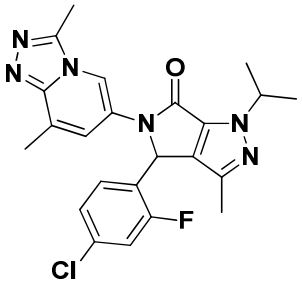
(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.91 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1) y (S)-1,1,1-trifluoro-3-hidrazinilpropan-2-ol. La mezcla cruda de diastereoisómeros se separó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, isocrático 10% para 18 min total 22 min) y trituración en Hex/Et_2O (1:1) para proporcionar el (*R, S*)-diastereoisómero deseado. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.40 (dd, J=13.9, 8.9 Hz, 1 H) 4.55 (dd, J=13.9, 3.9 Hz, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.81 (d, J =6.4 Hz, 1 H) 7.20-7.48 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) y el (*S,S*)-diastereoisomero. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H), 4.40 (m, 1 H) 4.55 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.79 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.32-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



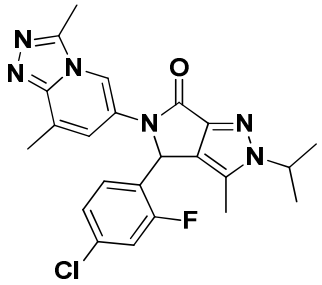
Paso 168.1: 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil))-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2-fluoro ,benzaldehído de 4-cloro y 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) como materiales de partida. t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.01-7.17 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.01 Hz, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 8.67 (s, 1 H).

Paso 168.2: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

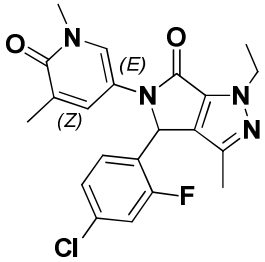
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y como hidrazina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 16 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 169) y 185 mg del compuesto del título t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 453.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 451,2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.78 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53 (t, J = 6.2 Hz, 6H).

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 168 t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 452.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



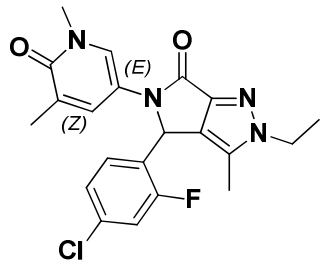
Paso 170.1: 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2-fluoro ,benzaldehído de 4-cloro y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391.2$[M+H]^+$ / 389.2[M-H] (LC-MS 2).

Paso 170.2: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

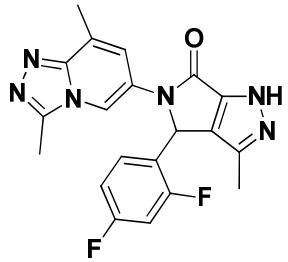
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 18 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 171) y 45 mg del compuesto del título t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 [M+H] (LC-MS 2).

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 170 t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



Paso 172.1: 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

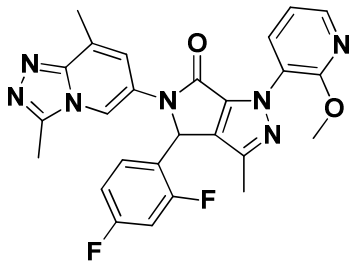
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2,4-difluoro, benzaldehído de 4-cloro y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)/397.2[M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.75- 6.93 (m, 2 H) 7.21-7.39 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H).

Paso 172.2: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 147

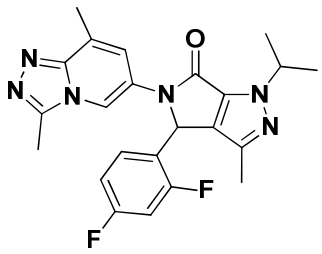
mg del compuesto del título: t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Se disolvió 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 172; 80 mg, 0.203 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (4,2 ml), ácido borónico 2-metoxi-3-piridina (62 mg, 0.402 mmol), piridina (21µL, 0.304 mmoles) y Cu $(OAc)_2$ (73 mg, 0.406mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4.5 d. Se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 18% B durante 1 min, 18-23% B en 6 min, 23-50% B en 1 min, 50% B durante 1 min, 50%-18% B en 1 min, 10% B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) proporcionó 8 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 193) y 10 mg del compuesto del título t_R: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 [M+H]/500.3 [M-H] (LC-MS 2).

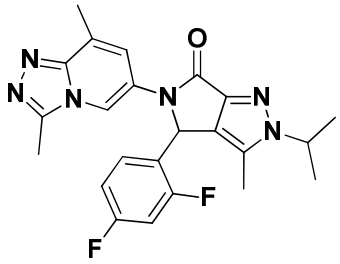
Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-

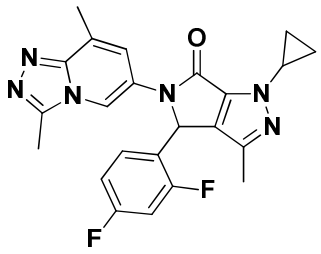
hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 12 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 175) y 104 mg del compuesto del título t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 [M+H] (LC-MS 2).

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



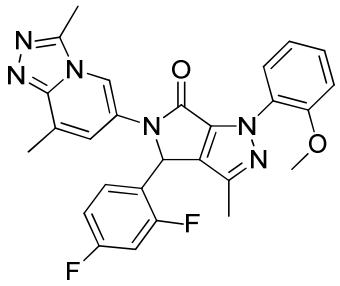
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 174 t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 176: 1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



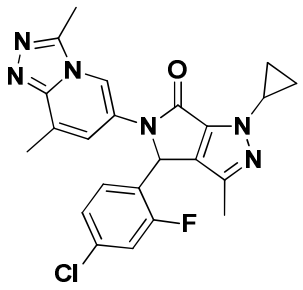
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 138 mg del compuesto del título: t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435.3 [M+H]/433.3 [M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 22.4,11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.30 (d, J = 15.2 Hz, 4H).

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



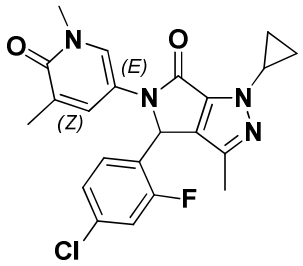
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 172.1) y 2-metoxi hidracina de fenilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501.4 [M+H]/499.3 [M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H),2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



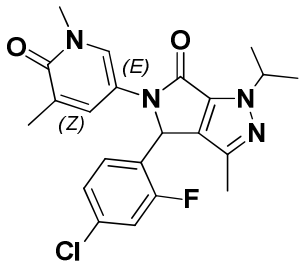
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y como hidrazina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 208 mg del compuesto del título: t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.3 [M+H]/449.3 [M-H]; (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93-3.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



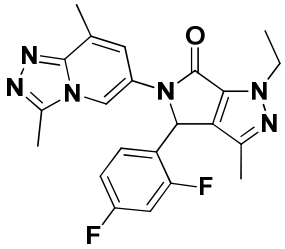
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 87 mg del compuesto del título: t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427.2 $[M+H]^+$/425.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



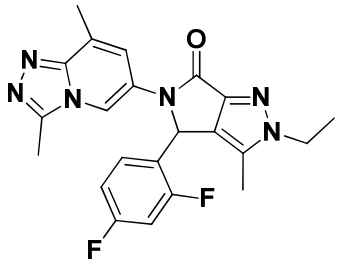
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 82 mg del compuesto del título: t_R 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429.2 $[M+H]^+$/427.3 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



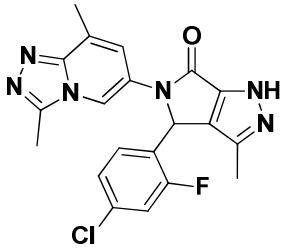
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 172.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 182) y 34 mg del compuesto del título t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$, ESI-MS: 421,2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =23.8, 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



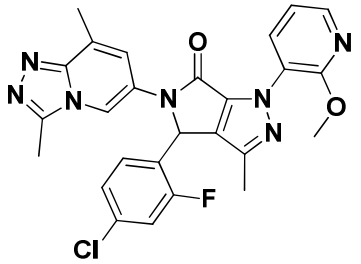
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 181 t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



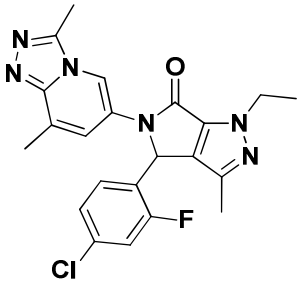
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.2 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) como material de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411.3 $[M+H]^+$/ ESI-MS: 409.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



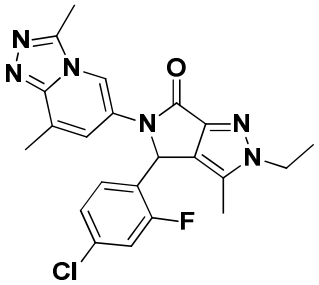
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.3 excepto por el uso de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 183) como material de partida. La purificación del producto crudo produjo 7 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 194) y 9 mg del compuesto del título t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 516.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



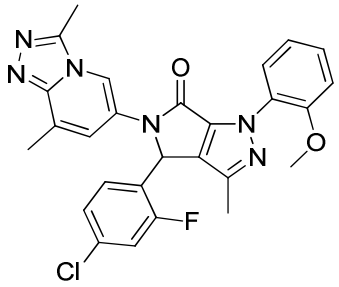
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 186) y 119 mg del compuesto del título t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$/437.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 7.91-7.38 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.79-0.65 (m, 3H).

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



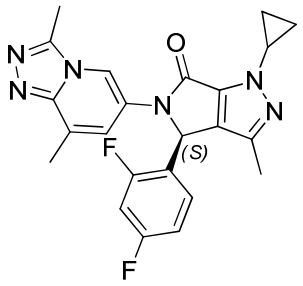
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 185 t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y fenilhidrazina de 2-metoxilo como materiales de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517.2 $[M+H]^+$/515.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.04-6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 188: (S)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

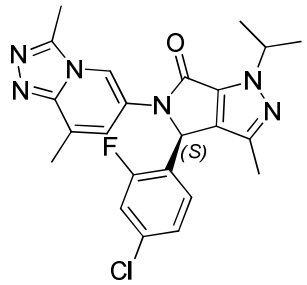


El compuesto del título (54 mg, rendimiento del 44 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 10 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 176).

(S)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 10.47 min (system: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 8.24 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

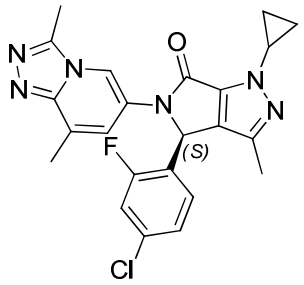


El compuesto del título (65 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 75:25; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 168).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.68 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa-2, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.01 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa-2, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-coclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

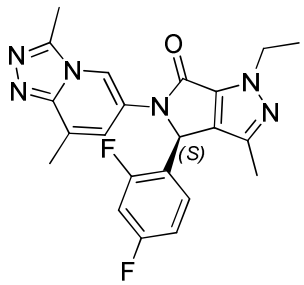


El compuesto del título (82 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 65:35; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 178).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 7.6 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 60:20:20:00; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.01 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



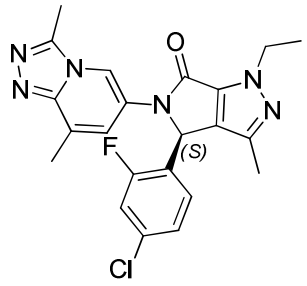
El compuesto del título (34 mg, rendimiento del 48 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 12 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-

dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 181).

(S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 8.95 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.40 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

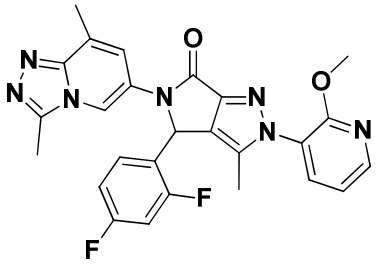


El compuesto del título (52 mg, rendimiento del 47 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 185).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.07 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

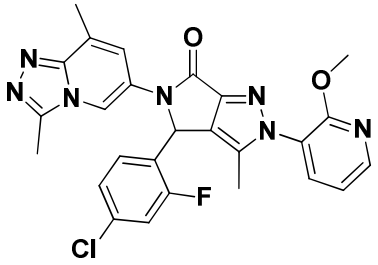
(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.24 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



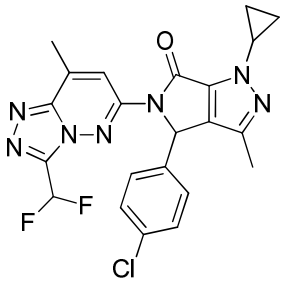
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 173 t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 183 t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 195.1: 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (Combi-Blocks) (60 g, 361 mmol) se disolvió en monohidrato de hidrazina (Aldrich) (335 ml, 5.411 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h, formando un precipitado blanco. La mezcla de reacción

se diluyo con agua y los productos precipitados se aislaron mediante filtración. El producto sólido crudo se suspendió en EtOH y se dejó en un baño de ultrasonido durante 1 h. El producto deseado (22,4 g) se obtuvo después de la filtración y el secado bajo vacío como un sólido de color beige. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s,2 H) 2.05 (s, 3 H).

Paso 195.2: 6-cloro-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina A una suspensión de color beige de 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina (paso 195.1) (22.44 g, 127 mmol) en dioxano (250 ml) se añadió ácido difluoroacético (Aldrich) (9.40 ml, 146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se calentó hasta 120 °C durante 2.5 h. Al calentar, la suspensión se convirtió en una solución de color rojo-naranja. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et_2O (80 ml) y la suspensión se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se suspendió en hexanos y se filtró de nuevo. Después de lavados repetidos con hexanos, se obtuvo el compuesto titulo como un sólido de color naranja.

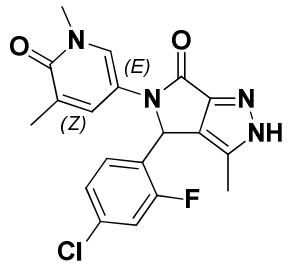
t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 219.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6)* δ ppm 7.66 (t, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 2.71 (s, 3H) 2.51 (s, 3H).

Paso 195.3: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 23.9) (200 mg, 0.695 mmol), 6-cloro-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Etapa 195.2) (190 mg, 0.869 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (Aldrich) (63.6 mg, 0.070 mmoles), fosfato de xanteno (Aldrich) (97 mg, 0.167 mmol) y carbonato de cesio (Fluka) (453 mg, 1.390 mmol) se disolvieron en dioxano (3.5 ml) en atmósfera de argón. La solución de color negro se agitó a 100 ºC durante 5.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de $NaHCO_3$. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sistema de Flashmaster ISCO; columna de 40 g. solvente A: hexano; disolvente B: EtOAc. gradiente (% B): 0% durante 2 min, 0-25% durante 13 minutos, 25% durante 5 min, 25-50% durante 15 min, 50% durante 10 min; flujo de 40 ml / min. Detección: 254 nm, 280 nm). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto resultante se sometió entonces a HPLC preparativa (columna: Waters Sunfire C18, 5 um, 30x100 mm; disolvente A: Agua + 0.1% TFA; solvente B: Acetonitrilo + 0.1% TFA. gradiente (% B): 50-70% en 16 minutos: de flujo 50 ml por min se recolectaron las fracciones que contenían el

producto, se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 470.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 1.10-1.21 (m, 2 H) 1.28-1.40 (m, 2 H) 1.99 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.86 (tt, J=7.24, 3.70 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.24-7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

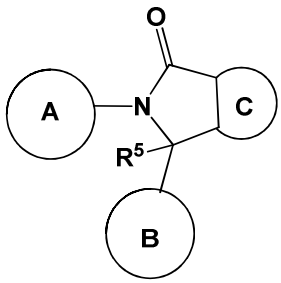
Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 170,1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 15% B durante 1 min, 15-20% B en 6 min, 20-50% B en 1 min, 50% B durante 1,5 min, 50%-15% B en 1 min, 15% B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 ml / min) para proporcionar 147 mg del compuesto del título t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

REIVINDICACIONES:

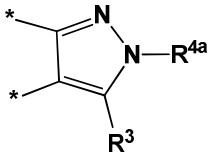
1. un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



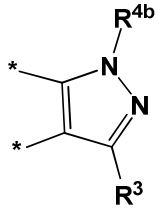
(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de

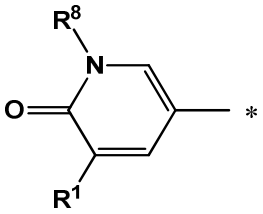


i. y

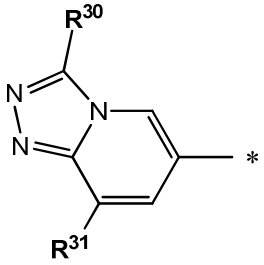


ii. ;

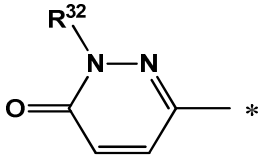
A se selecciona a partir de:



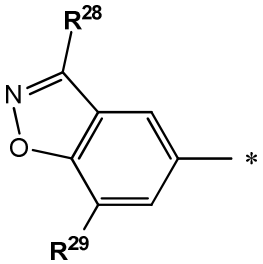
,



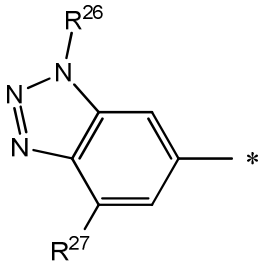
,



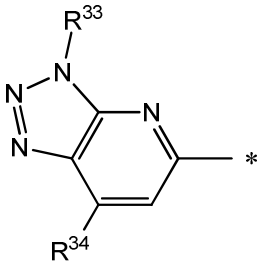
,



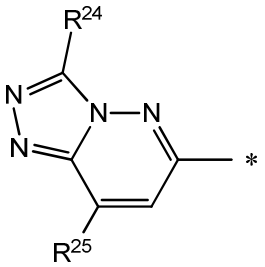
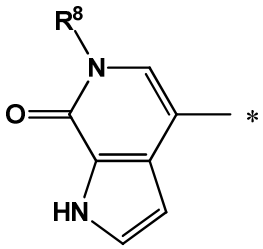
,



,

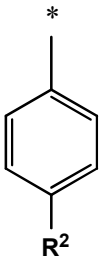
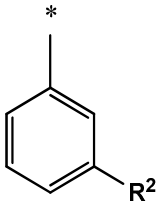
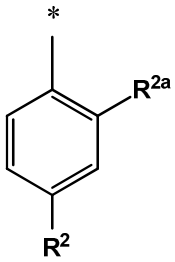


,

y ;

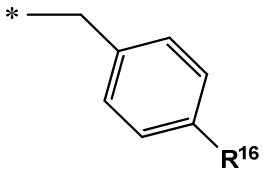
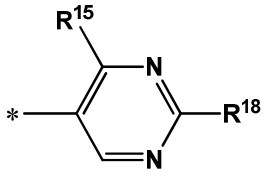
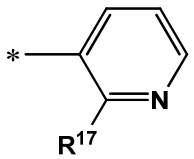
B se selecciona a partir de

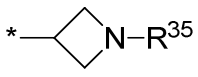
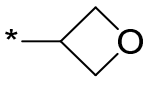
, y ;

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

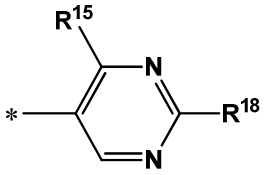
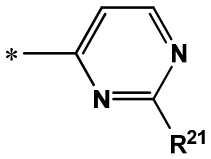
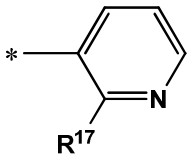
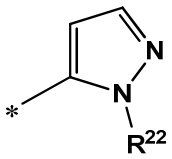




, , ,

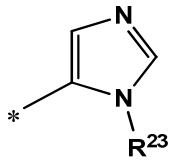
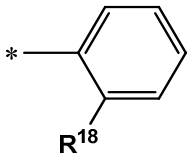
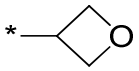



y ;

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,-(CH_2)-CH(OH)-CF_3,,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

, , , ,


, , y ;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor,-O-CF_3 y-CF_3;

R^{2a} es flúor;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{24} es metilo o –CHF_2;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^{9} es H o metilo;

R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

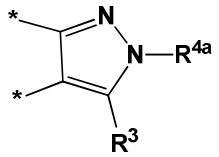
R^{35} es H, metilo,-$C(O)CH_3$ o-$C(O)OCH_2CH_3$;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

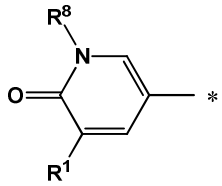
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

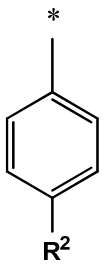
A es:



,

R^{1} se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:

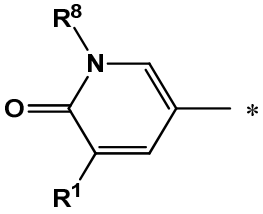


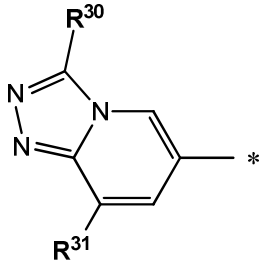
R^{2} es cloro, flúor o-CF_3,

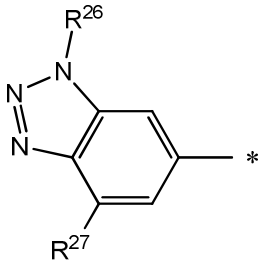
y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

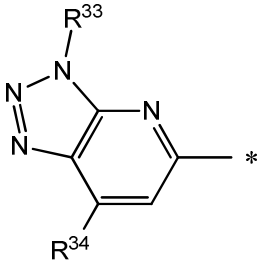
2. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde A se selecciona a partir de

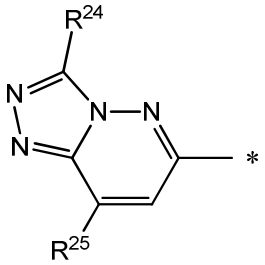


,


,


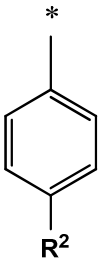
,





y .

3. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B es

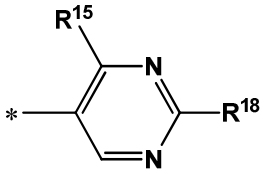


.

4. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2 y 3, en donde R^3 se selecciona a partir de metilo,

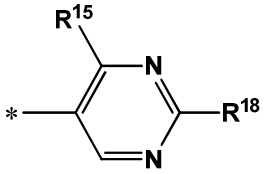
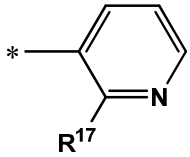
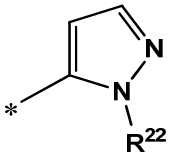
etilo, isopropilo y metoxilo, o se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2, 3 y 4, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y



.

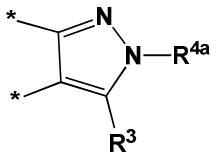
6. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2, 3 y 4, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,


, 
y 
.

7. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 6, en donde R^1 es metilo o cloro.

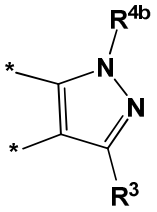
8. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 7, en donde R^2 es cloro.

9. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 8, en donde el anillo C es i:



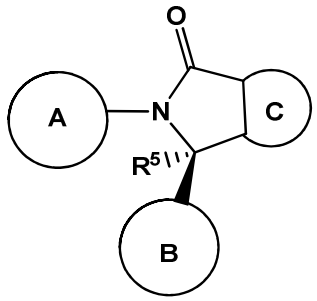
.

10. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 8, en donde el anillo C es ii:



.

11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 10, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):



(Ia).

12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-metilbenzo[d]-isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-

metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 112: (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida

Ejemplo 128: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-onaEjemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-

oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 164: (R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 176: 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-

metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 188: (S)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

y

Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más co-agentes terapéuticamente activos, en particular agentes anticancerígenos.

15. Un método de modular la actividad de proteínas BET un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un método de tratar el cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.

18. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de cáncer.

19. El uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
55716-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/061717	26 May 2014 (26-05-2014)	27 May 2013 (27-05-2013)
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/061717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4162 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2013/080141 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 6 June 2013 (2013-06-06) claim 1 -----	1-19
A	PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL: "Selective inhibition of BET bromodomains", NATURE: INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE, NATURE PUBLISHING GROUP, UNITED KINGDOM, vol. 468, 23 December 2010 (2010-12-23), pages 1067-1073, XP007919792, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE09504 cited in the application page 1068; compound JQ1 -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 July 2014	28/07/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/061717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013080141 A1	06-06-2013	NONE	

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BLANK, Jutta to Novartis Pharma AG, dated 07 May 2014 (07.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BORDAS, Vincent to Novartis Pharma AG, dated 12 May 2014 (12.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from COTESTA, Simona to Novartis Pharma AG, dated 14 May 2014 (14.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GUAGNANO, Vito to Novartis Pharma AG, dated 12 May 2014 (12.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from RUEEGER, Heinrich to Novartis Pharma AG, dated 12 May 2014 (12.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VAUPEL, Andrea to Novartis Pharma AG, dated 12 May 2014 (12.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Novartis Pharma AG to NOVARTIS AG, dated 21 May 2014 (21.05.2014)

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/061717

Jutta BLANK
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemán

Vincent BORDAS
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Simona COTESTA
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italiana

Vito GUAGNANO
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italiano

Heinrich RUEEGER
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suizo

Andrea VAUPEL
Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

DERIVADOS DE LA PIRAZOLOPIRROLIDINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona derivados de la pirazolopirrolidina y su uso como inhibidores de BET, para el tratamiento de condiciones o enfermedades tales como el cáncer.

FUDAMENTO DE LA INVENCIÓN

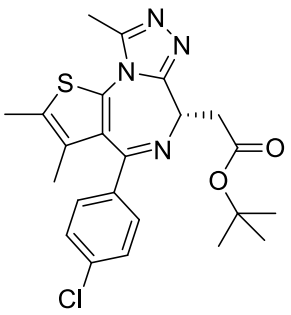
Las proteínas BET son proteínas codificadas por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. Cada una de estas proteínas sostiene dos dominios de bromo N-terminales. Los dominios de bromo forman parte de un segmento de ~ 110 aminoácidos conservado encontrado en por lo menos 42 diversas proteínas que interactúan específicamente con lisinas acetiladas que se producen, por ejemplo, en las colas de las histonas (Filippakopoulos y Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). Las histonas son parte constitutiva de la cromatina y sus modificaciones covalentes que incluyen la acetilación de la lisina regulan la transcripción de genes. Se cree por lo tanto que los dominios de bromo regulan la transcripción mediante la asociación (o acumulación) de las proteínas con (sobre) los genes que están marcados con patrones específicos de acetilación de la lisina.

Varios informes publicados han relacionado la familia de proteínas BET a enfermedades como el cáncer, enfermedades metabólicas e inflamación. Las fusiones oncogénicas de BRD4 o BRD3 y los genes de la proteína nuclear de testículo (NUT) causadas por translocaciones cromosómicas son subyacentes a un cáncer agresivo llamado carcinoma de la línea media NUT (French et al, J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). Los dominios de bromo BRD3 / 4 se conservan en estas proteínas de fusión, y su inhibición ya sea por caída o con el inhibidor selectivo del dominio de bromo BET JQ1 conduce a la muerte y/o la diferenciación de estas células cancerosas tanto in vitro como en modelos de tumores animales (Filippakopoulos, Nature, 468 (2010), 1067-1073). Se ha demostrado que JQ1 y varios otros inhibidores selectivos de BET se unen a dominios de bromo BET y de ese modo evitan la unión de acetil-lisina, lo cual impide a las proteínas BET interactuar con la cromatina y por lo tanto regular la transcripción. BRD4 también se identificó a partir de un tamiz de ARN de interferencia como un objetivo en la leucemia mieloide aguda (LMA) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Este hallazgo fue validado in vitro e in vivo utilizando el inhibidor de BET JQ1 y otro inhibidor selectivo de BET llamado I-BET151 que está químicamente no relacionado con JQ1 (Dawson,

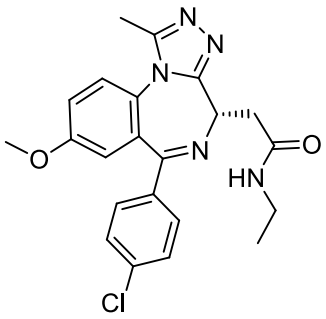
Nature, 478 (2011), 529-33). Estos y otros estudios demostraron que los inhibidores de BET tienen amplia actividad anticancerígena en leucemias agudas, mieloma múltiple y otras neoplasias malignas hematológicas. En varios modelos de cáncer se ha observado una regulación negativa aguda del factor de transcripción oncogénica Myc ante inhibición de BET (Delmore y otros, Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz Proc Natl Acad Sci EE.UU., 108 (2011), 16669-74). Estudios más recientes sugieren que el potencial terapéutico de los inhibidores de BET se extiende a otras indicaciones de cáncer, por ejemplo cáncer de pulmón y cerebro.

Otro inhibidor de BET llamado I-BET762 que está estrechamente relacionado con JQ1 en estructura química y la manera en que se une a dominios de bromo BET, fue reportado en modular la expresión de genes inflamatorios clave y por lo tanto proteger contra el choque endotóxico y la sepsis inducida por bacterias en modelos de ratón (Nicodeme, Nature, 468 (2010), 1119-23). Estos datos se han utilizado para apoyar la evaluación clínica del inhibidor de BET RVX-208 en los ensayos clínicos en pacientes que sufren de aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 y www.clinicaltrials.gov). Se ha mostrado que tanto RVX-208 como I-BET762 regulan positivamente la apolipoproteína AI, que es críticamente involucrada en la reducción de los niveles tisulares de colesterol. Por último, las proteínas BET se han relacionado con la propagación y la regulación de la transcripción de varios virus, y por lo tanto se cree que los inhibidores de BET podrían tener actividad antiviral (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

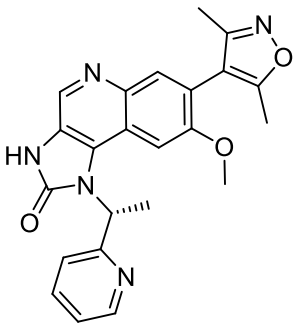
En resumen, los inhibidores de dominios de bromo BET tienen potencial terapéutico en varias enfermedades humanas.



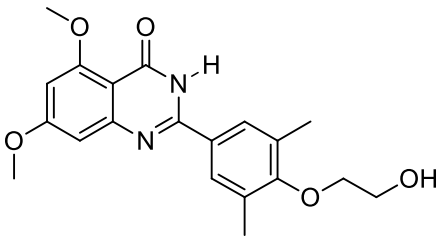
JQ1



I-BET762



I-BET151



RVX-208

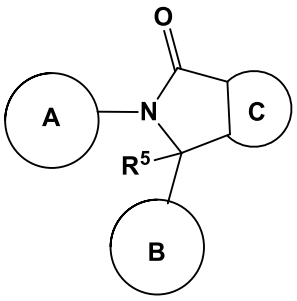
Sigue habiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento del cáncer. La invención proporciona compuestos como inhibidores de BET, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos. La invención proporciona además métodos para tratar, prevenir o mejorar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un inhibidor de BET.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Compuestos particularmente interesantes de la invención tienen buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto los compuestos deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

WO2013/08014A1 describe compuestos de pirazolopirrolidina, capaces de inhibir la interacción entre p53, o variantes de la misma, y MDM2 y / o MDM4.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

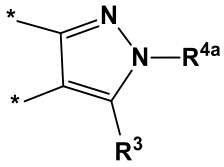
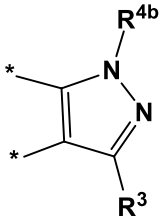
De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



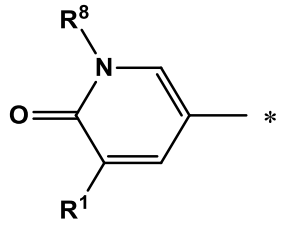
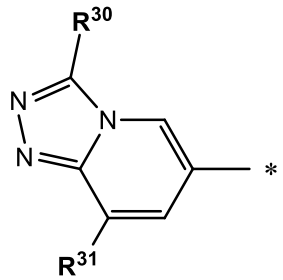
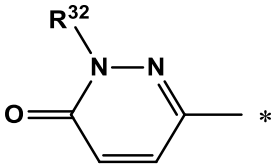
(I)

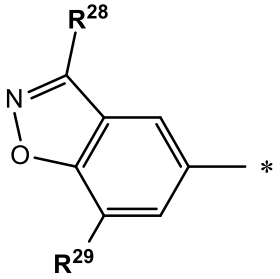
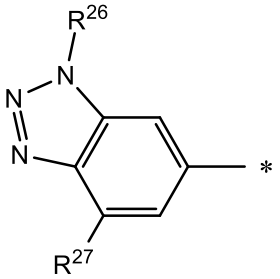
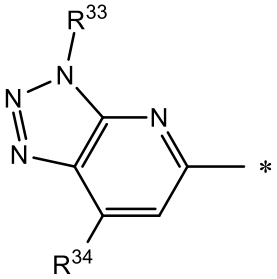
en donde

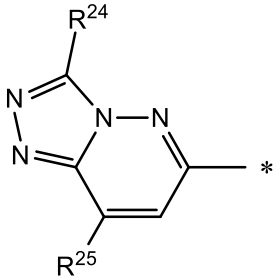
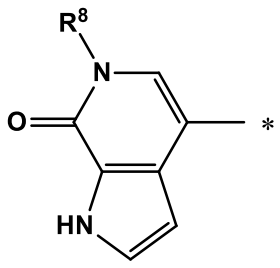
el anillo C se selecciona a partir de

i.  y ii.  ;

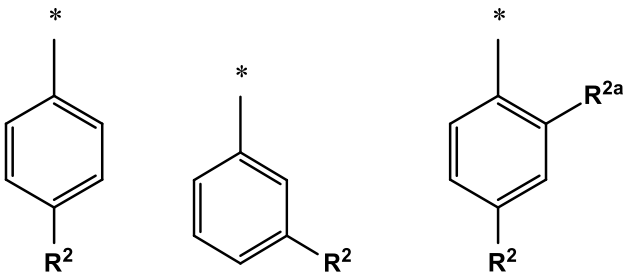
A se selecciona a partir de:

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 y  .

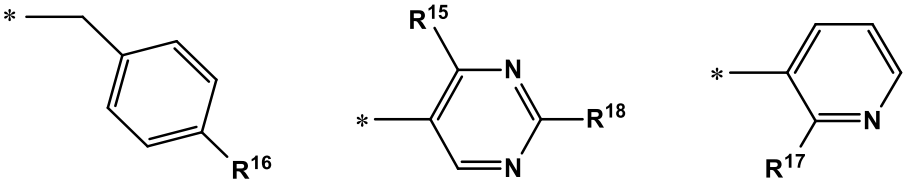
B se selecciona a partir de



, y .

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, -CH_2F,-CF3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo(C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

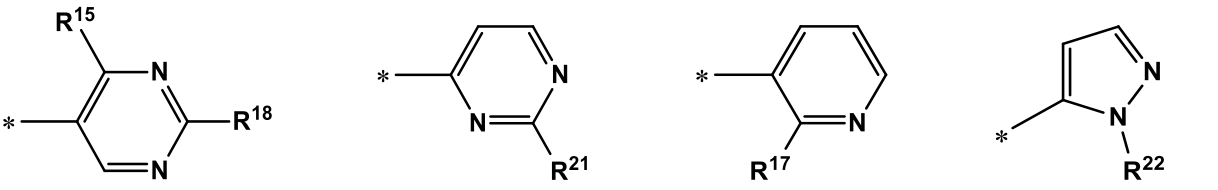


, , ,

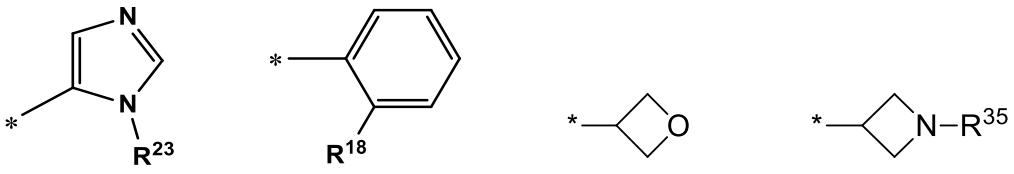


y ;

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, -$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,-(CH_2)-CH(OH)-CF_3,,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,



, , , ,



, , y ;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de bromo, chloro, fluoro,-O-CF_3 y-CF_3;

R^{2a} es fluoro;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{24} es metilo o –CHF_2;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

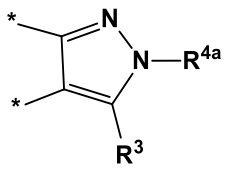
R^{35} es H, metilo,-$C(O)CH_3$ o-$C(O)OCH_2CH_3$;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

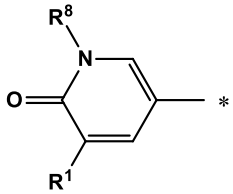
con la condición que

Cuando el anillo C es i:



,

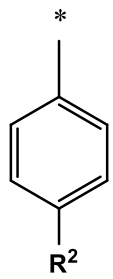
A es;



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



R^2 es cloro, flúor o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

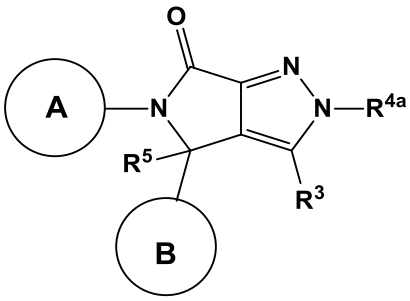
luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y

-CH_2OH.

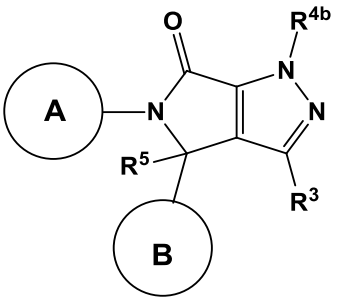
En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Por lo tanto de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la siguiente fórmula:



y



.

(Ii) (Iii)

Los datos dados a conocer en WO2013/08014A1 muestran que un enantiómero de los compuestos de pirazolopirrolidina poseen mayor actividad de p53-MDM2 y p53-MDM4. Para los ejemplos 139, 140, 141, 142, 143 y 144, el (S)-enantiómero muestra una actividad significativamente mayor. Sorprendentemente, para los compuestos de la presente invención, el antípoda óptico para los inhibidores de p53-MDM2 preferidos se encontró que poseen significativamente mayor actividad como inhibidores BRD4.

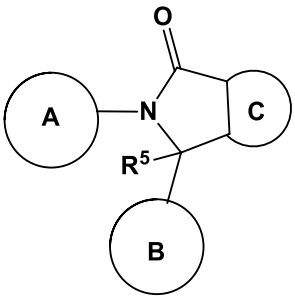
Por ejemplo, (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (ejemplo 48) y (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 49) tienen un IC_{50} de >6.7μM y 0.017μM respectivamente (ver tabla 1, a continuación).

DESCRIPCION DETALLADA

A continuación se describen una serie realizaciones (E) del primer aspecto de la invención, donde por conveniencia E1 es idéntico al mismo.

E1 Un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

E1.1 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **según**

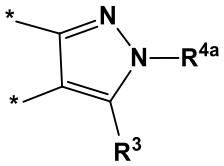


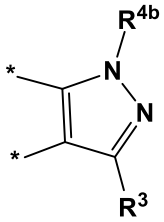
E1

(I)

en donde

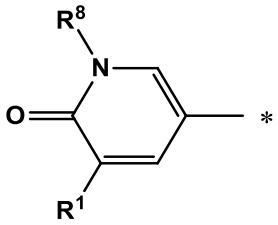
el anillo C se selecciona a partir de

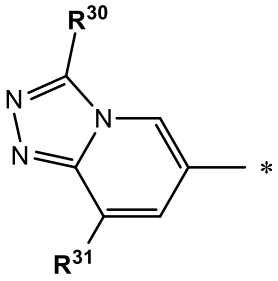


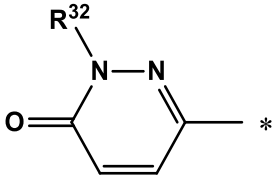
i. y ii. 

;

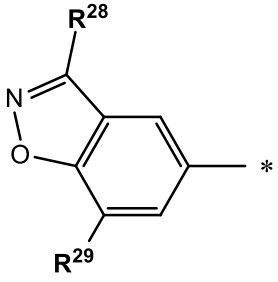
A se selecciona a partir de:

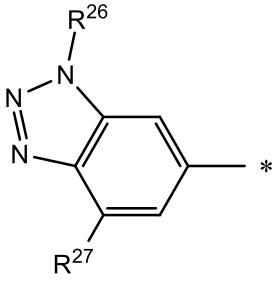


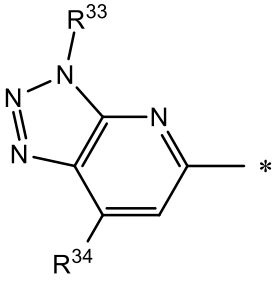
,


,


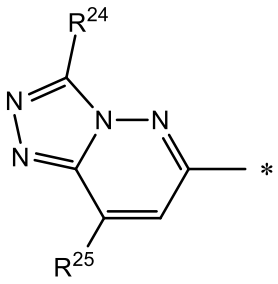
,



,


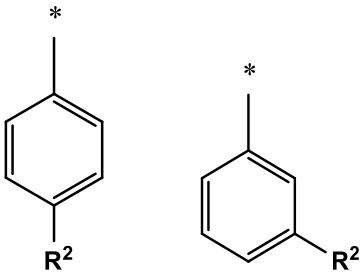
,


,



;

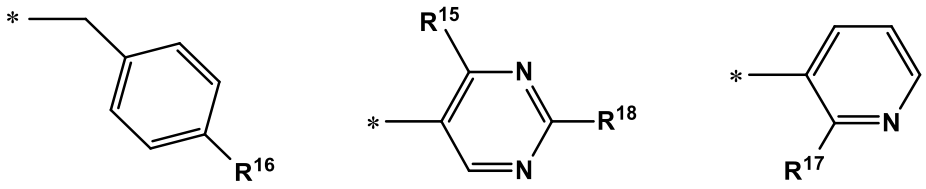
B se selecciona a partir de



y .

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo, -CH_2OCH_3 y-CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

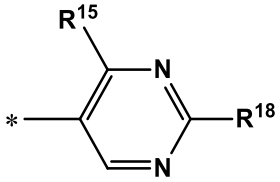
R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

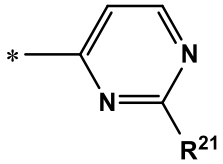


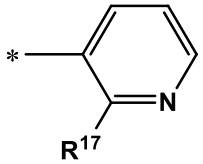
, y ;

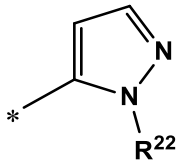
R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

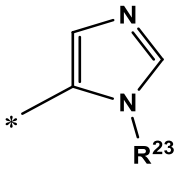
-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,



,


,


,


y


;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de cloro,-O-CF_3,-CF_3;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

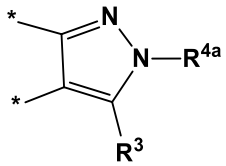
R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

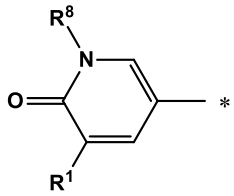
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

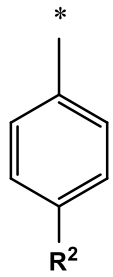
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:

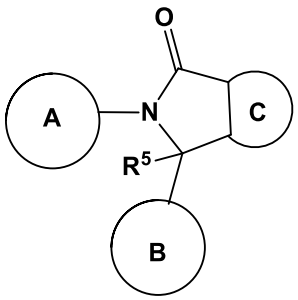


R^2 es cloro o-CF_3,

Y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo, CH_2OCH_3 y-CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

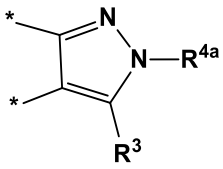
E1.2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1

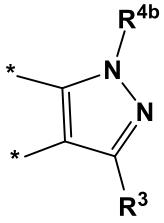


(I)

en donde

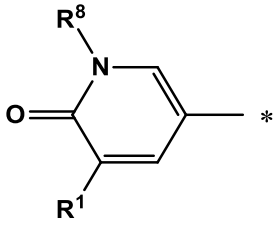
el anillo C se selecciona a partir de



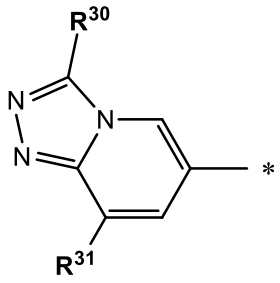


i. y ii. ;

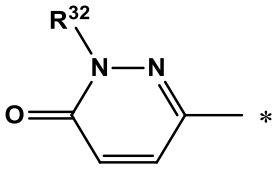
A se selecciona a partir de:



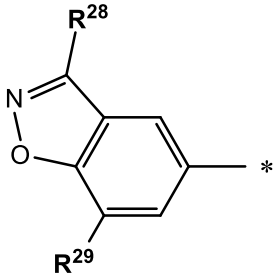
,



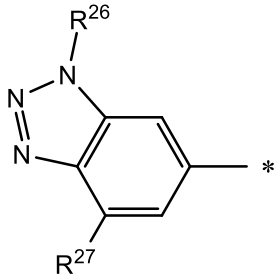
,



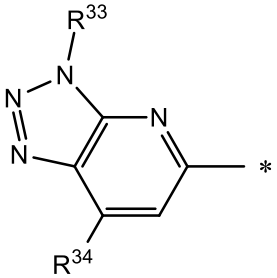
,



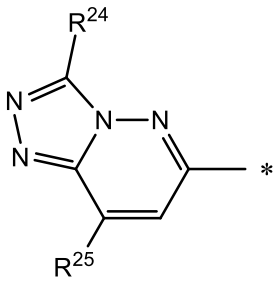
,



,

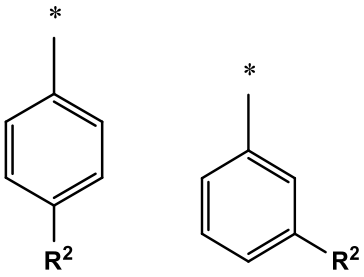


,



;

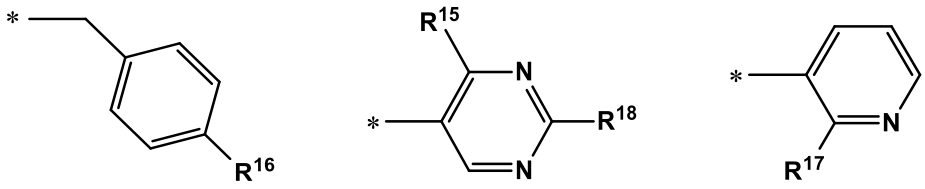
B se selecciona a partir de



y ;

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

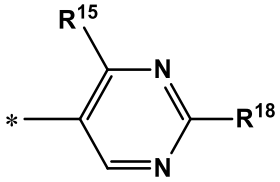
R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

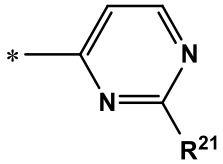


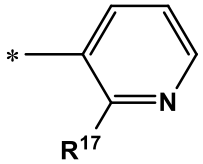
, y ;

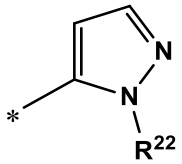
R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

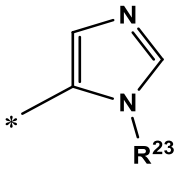
-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,



,


,


,


y


;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de cloro,-O-CF_3,-CF_3;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^9 es H o metilo;

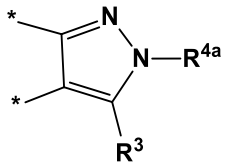
R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

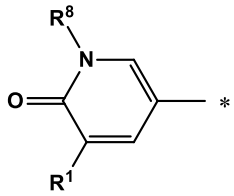
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

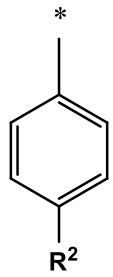
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:

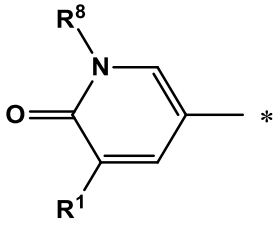
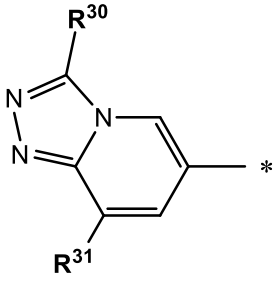
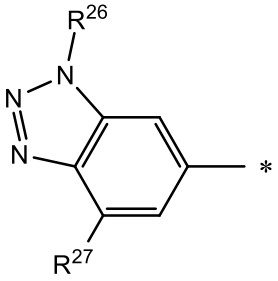


R^2 es cloro o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se defienen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

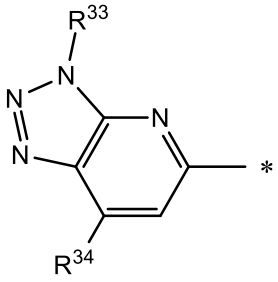
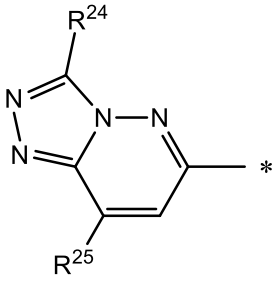
E2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de

,

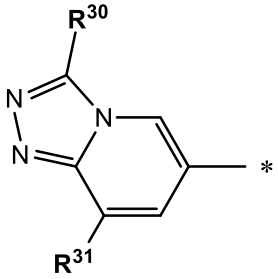
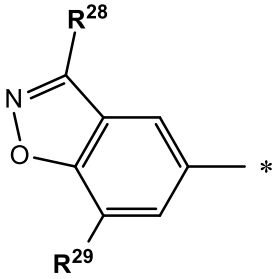
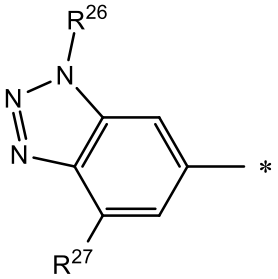
,

,

y ;

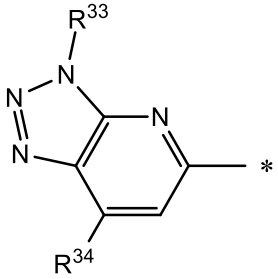
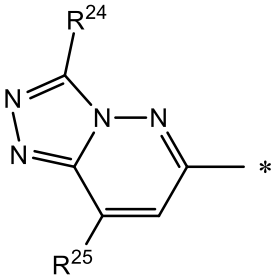
o A se selecciona a partir de

,

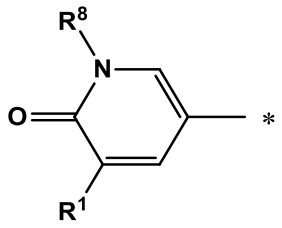
,

,

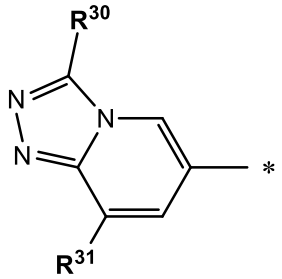
y .

E3 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



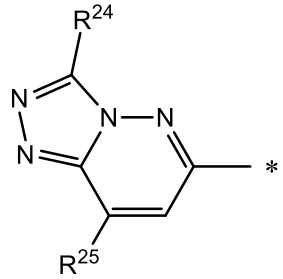
.

E4 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



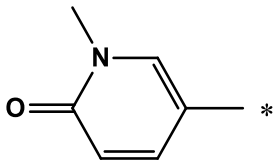
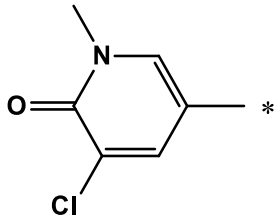
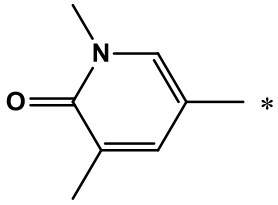
.

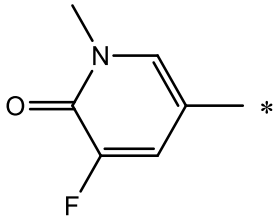
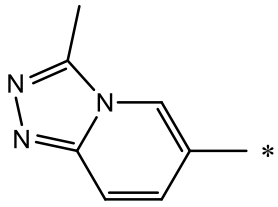
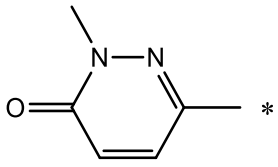
E5 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es

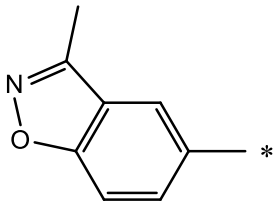
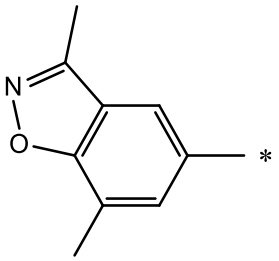
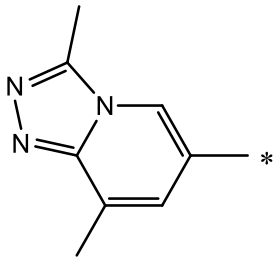


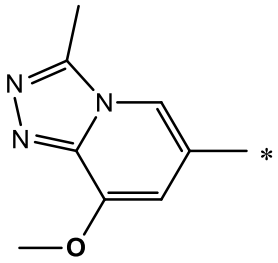
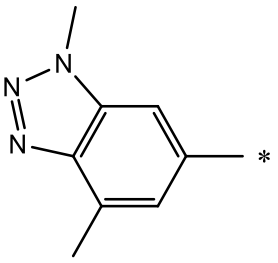
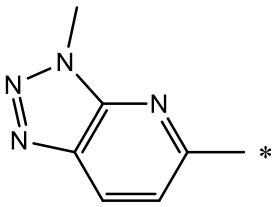
.

E6 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de

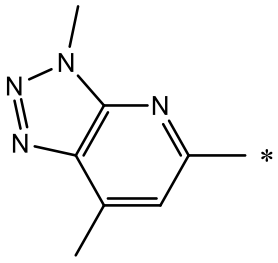
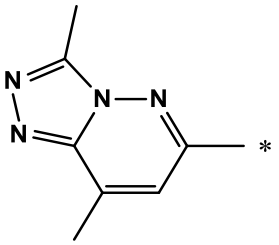
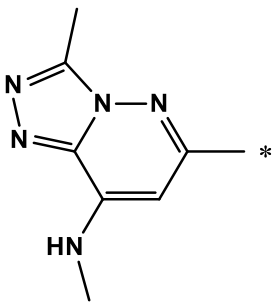

,

,

,

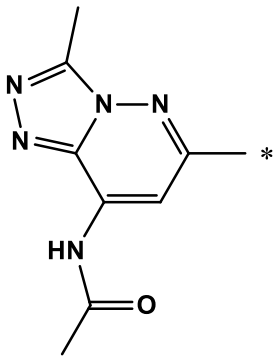

,

,

,


,

,

,


,

,

,

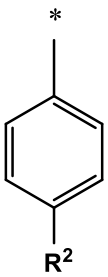
5


,

,

y



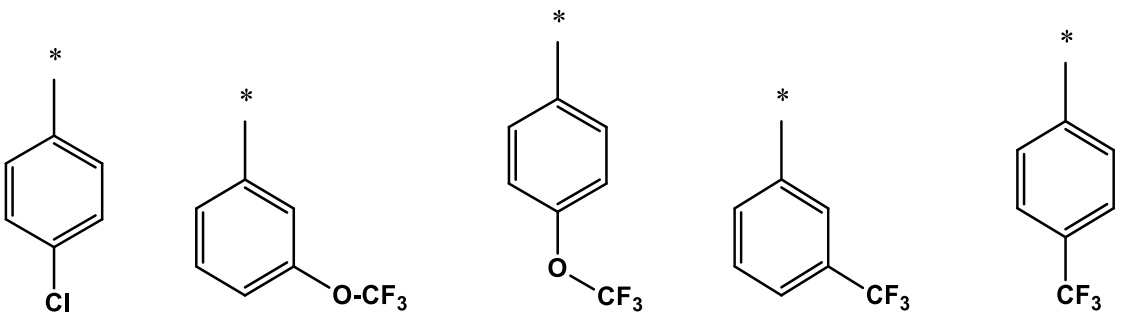
.

E7 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B es

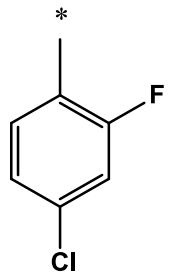


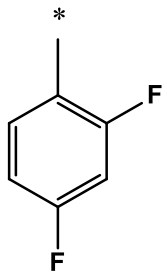
.

E8 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B se selecciona a partir de



; o B se selecciona a partir de



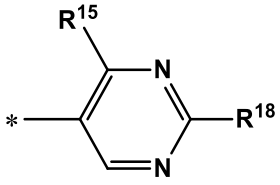


y .

E9 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E8, en donde R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo, o R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

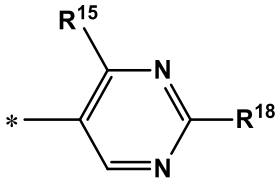
E10 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E9, en donde R^3 es metilo.

E11 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y



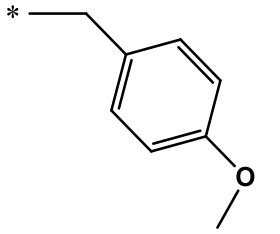
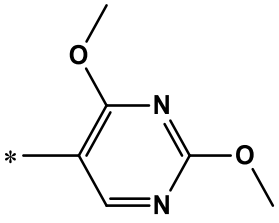
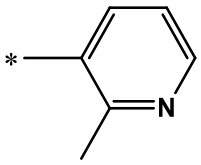
.

E12 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E11, en donde R^{4a} se selecciona a partir de ciclopropilo y

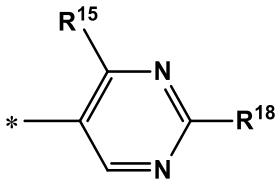
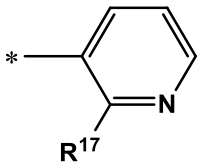
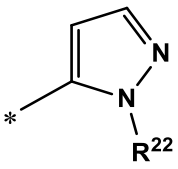


.

E13 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,

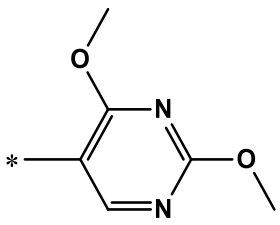
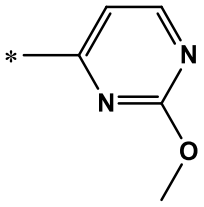
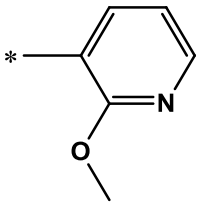
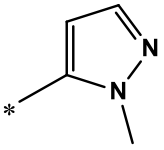

, 
y 
.

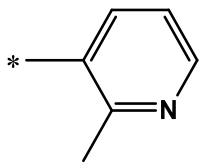
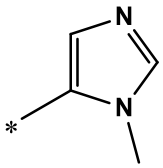
E14 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,


, 
y 
.

E15 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14, en donde R^{4b} es ciclopropilo.

E16 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, ciclobutilo,-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,


, 
, 
, 
,

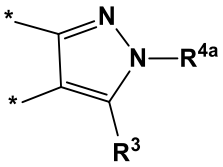
y .

E17 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E16, en donde R^1 es metilo o cloro.

E18 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E17, en donde R^1 es metilo.

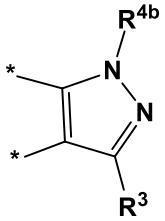
E19 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E18, en donde R^2 es cloro.

E20 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E13 y E17 a E19, en donde el anillo C es i:



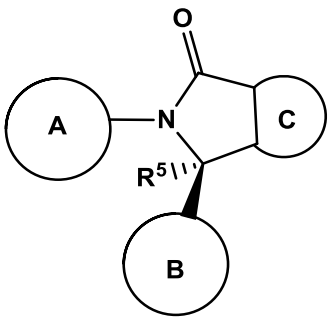
.

E21 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14 a E19, en donde el anillo C es ii:



.

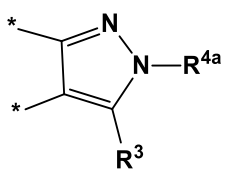
E22 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):

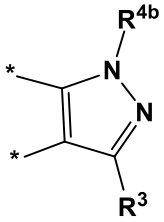


(Ia).

E23 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde el compuesto está presente como el racemato de las 2 formas enantioméricas (Ia) y (Ib) divulgadas en la presente.

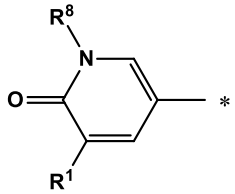
E24 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E3 y E6 a E23, con la condición que cuando en anillo C se selecciona a partir de



i. o ii 

,

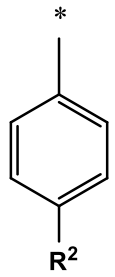
y A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



R^2 es cloro o-CF_3,

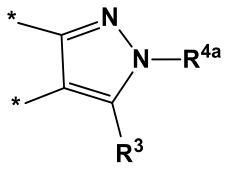
y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo, CH_2OCH_3 y CH_2OH, o R^3 se selecciona a partir de R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

E25 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E11 a E20, E22 y E23,

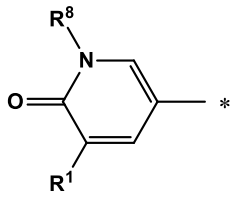
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

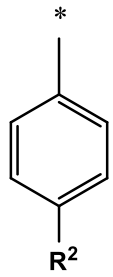
A es:



,

R^1 se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:



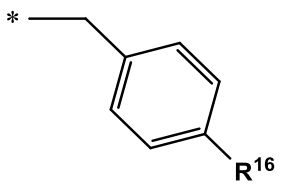
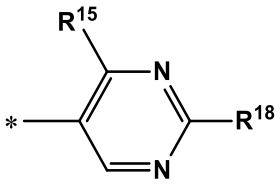
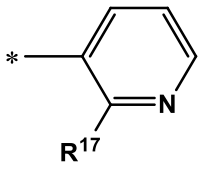
R^2 es cloro o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

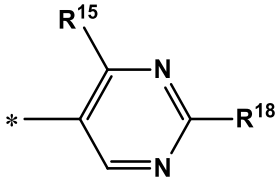
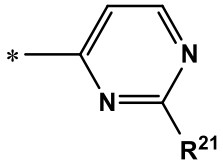
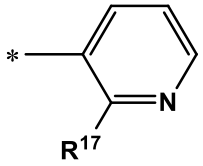
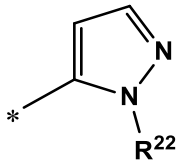
E26 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH y-$(CH_2)_2$-O-CH_3;

o R^{4a} se selecciona a partir de

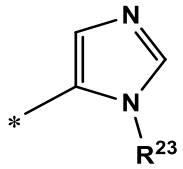

, 
y 
.

E27 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3, y-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3;

o R^{4b} se selecciona a partir de

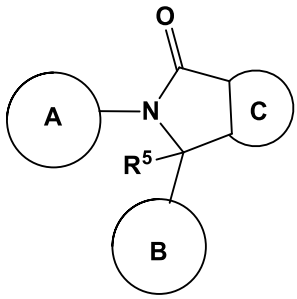





, , , y



.

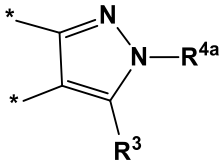
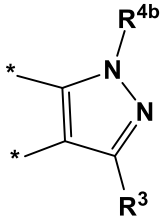
E28 un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

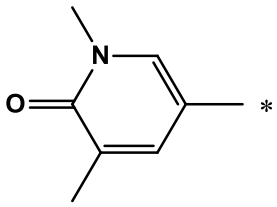
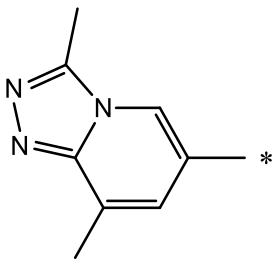
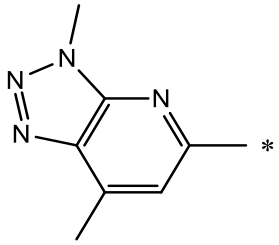
en donde

el anillo C se selecciona a partir de

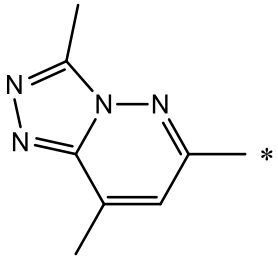



i. y ii. ;

A se selecciona a partir de

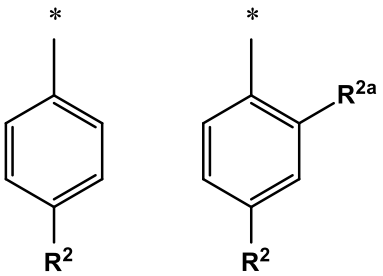




, , y



;

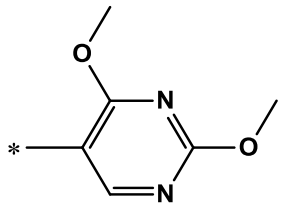
B se selecciona a partir de



y ;

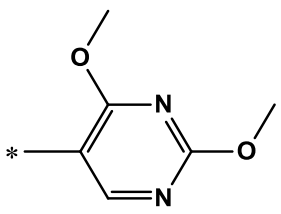
R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

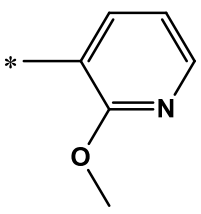
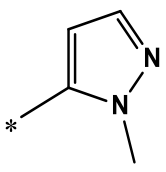
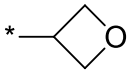
R^{4a} se selecciona a partir de alquilo (C1-C4) preferiblemente metilo o isopropilo; cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo; y



, ;

R^{4b} se selecciona a partir de H; alquilo (C1-C4), preferiblemente etilo o isopropilo; cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo;-$(CH_2)_2$-OH;-$(CH_2)_2$-O-CH_3;-C(O)-$N(CH_3)_2$;



;  ;  ; y  ;

R^5 es H;

R^2 se selecciona a partir de cloro y flúor;

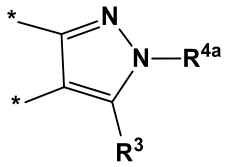
R^{2a} es flúor;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

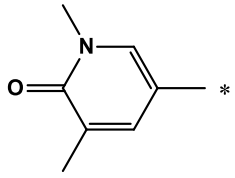
con la condición que

cuando el anillo C es i:



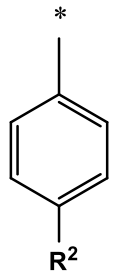
,

A es:



,

B es:



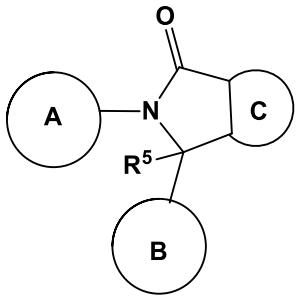
,

R^2 es cloro o flúor,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

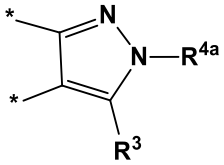
E29 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



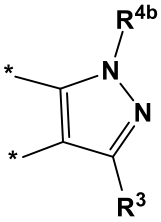
(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de

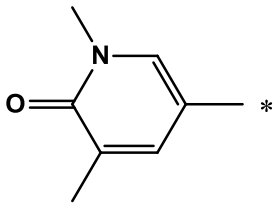


i. y ii.

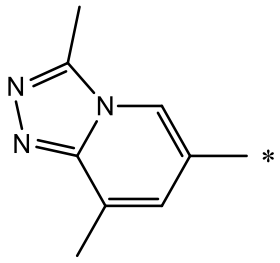


;

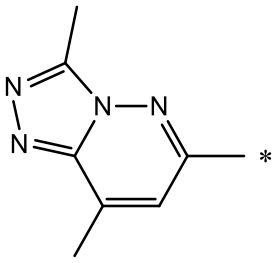
A se selecciona a partir de



,

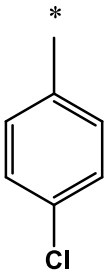


y



;

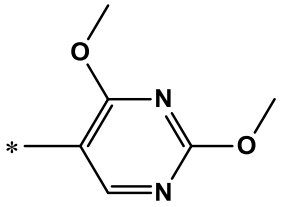
B es



;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente ciclopropilo, y



,

;

R^{4b} se selecciona a partir de H y cicloalquilo(C3-C6), preferiblemente R^{4b} es H o ciclopropilo;

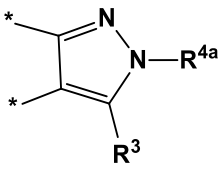
R^5 es H;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

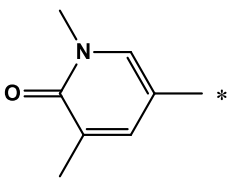
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

A es:



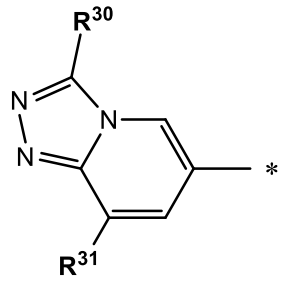
,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

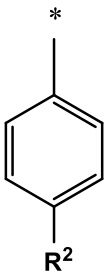
E30 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E4, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es



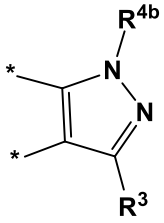
;

B es



;

C es ii:



;

R^2 es cloro,-OCF_3 o-CF_3;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 es metilo;

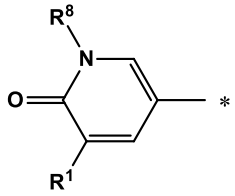
$R4^b$ es ciclopropilo;

R^{30} es metilo; y

R^{31} es H, metilo o metoxilo.

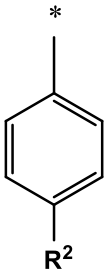
E31 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es



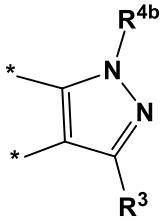
;

B es



;

C es ii:



;

R^2 es cloro,-OCF_3 o-CF_3;

R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 es metilo;

$R4^b$ es ciclopropilo;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor; y

R^8 es metilo.

E32 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-

(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-metilbenzo[d]-isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-

imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxi-etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida

Ejemplo 128: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-

5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 164: (R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 176: 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 188: (S)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

and

Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-

dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona **.**

E33 **Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E32, seleccionado a partir de**

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

y

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona.

E34 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E32 o E33, seleccionado a partir de

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

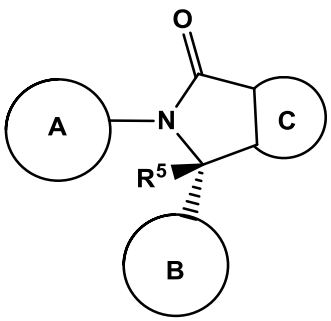
Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona; y

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona .

La presente descripción incluye compuestos de la estereoquímica como se muestra en la fórmula (Ib):



(Ib).

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos del presente invento" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos y sales de los mismos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente rotulados (incluyendo sustituciones de deuterio), así como también fracciones inherentemente formadas.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o- trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto del invento. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico,

ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro / clorhidrato, clorteofilonato, citrato, ethandisulfonate, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / hidrógeno fosfato / fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotopicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotopicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado

como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D_2O, d_2-acetona, d_2-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Formadores de co-cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, preservativos, fármacos, fármacos estabilizadores, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de el compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por proteínas BET, o (ii) asociada con actividad de proteínas BET, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de proteínas BET; o (2) reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o (3) reducir o inhibir la expresión de BET. En otra realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de proteínas BET.

Un “proteína BET” es una proteína codificada por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. A menos que se indique otra cosa las "proteínas BET" o "proteína BET" se usan en este documento en las formas singulares y plurales de manera intercambiable, y el uso de cualquiera de las dos no es limitante. A menos que se indique otra cosa "proteínas BET" incluye todos, o cualquier combinación de, estas proteínas codificadas.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo(C3-C6)" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo C3-6 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo(C1-C4)" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo C1-4 incluyen metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo y terc- butilo.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej*., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej*., estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej*., "tal como”) proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)- . En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)- . Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

COMPOSICIONES:

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, vehículos

farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, la composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con o más de:

a) diluyentes, *ej*., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante

técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas

de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptables, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, ej., propiedades moduladoras de la proteína BET, por ejemplo, como se indica en pruebas según lo dispuesto en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Con respecto a su actividad como inhibidores de BET, los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal aceptable farmacéuticamente o libre, son útiles en el tratamiento de condiciones que están mediadas por la actividad de las proteínas BET, como el cáncer, y / o que son sensibles (es decir, sobre todo de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de una proteína BET, más especialmente una enfermedad o trastorno como se ha mencionado en el presente documento a continuación.

Los compuestos de la invención se cree que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos tales como el cáncer. En particular, dichos cánceres incluyen tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejido blando o un sarcoma, tales como liposarcoma, rabdomiosarcoma o cáncer de hueso, por ejemplo, osteosarcoma, un carcinoma, tal como de cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, de ovario, colon, recto, prostata, páncreas, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), de vagina o tiroides, un glioblastoma, meningioma, glioma, mesotelioma, un tumor neuroendocrino, tal como neuroblastoma, un mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de cabeza y cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una neoplasia de origen a partir de sangre o de médula ósea, una leucemia, como la leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia linfocítica crónica de células B, un linfoma, tales como de origen de células B-o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL), carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET, y las metástasis en otros órganos .

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una neoplasia de origen a partir de sangre o médula ósea; una leucemia como la leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica de células B; un linfoma, tal como de origen en células B-o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL); carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET; un tumor neuroendocrino, como

neuroblastoma; un mieloma múltiple; un cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas); y un cáncer de colon.

Los compuestos de la invención también pueden ser de uso en el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares, y/o como agentes antivirales.

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de proteínas BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad la cual se trata mediante la inhibición de una proteína BET, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1-1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos

aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

ENSAYOS

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada por los siguientes métodos.

Ensayos in vitro de unión a TR-FRET para BRD2, BRD3 y BRD4:

Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contenía diluciones en serie de 8 puntos de 40 compuestos de prueba, además de 16 controles superiores y 16 inferiores. Las etapas de manipulación de líquidos y la incubación se realizaron en un equipo Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo CatX, Perkin Elmer / Caliper Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50nl por pozo de solución de compuesto en 90% de DMSO en un Nanodispensador de Humming Bird (Zinsser Analytic). El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína con un dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM de NaCl, de 45 nM His-Brd2 (60 a 472) o de 45 nm His-Brd3 (20-477) o 45 nm His-Brd4 (44-477) todas las proteínas producidas en el laboratorio) y 4.5µL por pocillo de solución de péptido (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM NaCl, 60 nM acetil-histonas H4 (ACK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50

mM de NaCl, anticuerpo anti-His6 marcado con Eu 3 nM, 21Nm estreptavidina-aloficocianina). Después de 35 minutos de incubación a 30 °C, las placas se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Las concentraciones que causan una inhibición del 50% (valores de CI_{50}) se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones del compuesto por análisis de regresión no lineal.

Ensayo in vitro AlphaScreen vinculante para CREBBP

Para evaluar la selectividad del dominio de bromo, hemos creado un ensayo de unión utilizando la el dominio de bromo codificado por el gen CREBBP. Los compuestos se ensayaron en el ensayo CREBBP con un protocolo similar, sin embargo usando un "AlphaScreen" (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada, Perkin Elmer) como equipo de detección en lugar de TR-FRET. El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína de dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 324nM His-CREBBP (1081 a 1197) (producción de encargo en Viva Biotech Ltd .)) y 4.5µL por pozo de solución de péptido (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 120 nM-acetil histona H4 (ACK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 45µg/ml perlas aceptoras de quelato de Ni, 45µg/mL perlas donantes de estreptavidina) (Perkin Elmer)). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto por análisis de regresión no lineal.

Para más perfiles de selectividad del dominio de bromo, se realizaron ensayos de panel adicionales usando protocolos analógicas con pequeñas modificaciones específicas para el ensayo individuo, ya sea utilizando TR-FRET o AlphaScreen para la detección.

Preparación de las diluciones de los compuestos

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos de la matriz de fondo plano o en forma de V de 1,4 ml que llevan una matriz 2D única. Las soluciones madre se almacenaron a 2 ºC si no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba de los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner con lo que se genera una hoja de trabajo que guió los pasos de trabajo subsiguientes.

Las diluciones del compuesto se realizaron en placas de 96 pozos. Este formato permitió el ensayo de como máximo 40 compuestos de ensayo individuales a 8 concentraciones (puntos

individuales), incluyendo los 4 compuestos de referencia, si se desea (inhibidores conocidos apuesta de la técnica anterior, para este y otros ensayos del tipo descrito en este documento). El protocolo de dilución incluido la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de Pre-dilución: Se usaron placas Polipropileno de 96 pozos como placas de pre-dilución. Un total de 4 placas de pre-dilución se prepararon incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto estándar a A11 y uno de control de DMSO a A12. Todos los pasos de dilución se realizaron en un robot HamiltonSTAR.

Placas Maestras: Se transfieren 30μL de diluciones de los compuestos individuales, incluyendo compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" a una "placa principal" de 384 pozos que incluye las siguientes concentraciones 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 y 3μM, , respectivamente, en 90% de DMSO.

Las placas de ensayo: A continuación se prepararon "placas de ensayo" idénticas con la pipeta de 50nL cada una de las diluciones del compuesto de las "placas principales" en "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un dispensador HummingBird de 384 canales. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se realizó en un volumen total de 13.55μL. Esto llevó a una concentración final de compuesto 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 y 0.011μM y una concentración final de DMSO de 0,37% en el ensayo.

Ensayo de inhibición de crecimiento celular

Se emplearon las líneas celulares de leucemia humana de MT-4-11, THP-1 y K-562 para caracterizar el efecto de los inhibidores de BET en la proliferación celular y la viabilidad. Las células se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos (ATCC) y se cultivaron a 37 ° C en una incubadora humidificada al 5% de CO_2 en los siguientes medios: MV-4-11: alta glucosa DMEM (Animed # 1-26F01-I), 10 % de FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM de L-glutamina (Animed # 5-10K50), 1 mM de piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P); K-562: MEM de Iscove (Animed # 1-28F16-I), el 10% de FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-glutamina (Animed # 5-10K50), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P); THP-1: RPMI-1640 (Animed # 1-41F01-I), 10% de FCS (Animed # 2-01F26-I), 2 mM de L-glutamina (Animed # 5-10K50), HEPES 10 mM (Animed # 5-31F100), 1 mM piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed # F12478P). Las líneas de AML MV-4-11 y THP-1 son muy sensibles a los inhibidores de BET y muestran la muerte masiva de células ante la inhibición BET (Zuber et al., Naturaleza, 478 (2011), 524-8). La supresión de la proliferación celular mediada mediada por el compuesto / viabilidad se evaluó mediante la cuantificación de los niveles celulares de ATP utilizando el reactivo CellTiter-

Glo (CTG) (Promega). Brevemente, las células fueron sembradas en 20 µl de medio fresco en placas de 384 pozos, seguido de la adición de 5 µl de medio que contiene diluciones del compuesto a 5 veces su concentración final previsto. Los efectos de dosis-respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie de 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 4 días a 37 ° C y 5% de CO_2, el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular se cuantificó tras la adición de 20 µl de CTG y la cuantificación de luminiscencia (tiempo de integración: 100 ms) como por manual de proveedor, utilizando un lector de placas Tecan M200 multi-modo correspondientemente equipado (TECAN, Suiza). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en pozos que contienen medio, pero no hay células, se restó de todos los puntos de datos. Para permitir la diferenciación de compuestos citotóxico y citostáticos, el número de células viables se evalúa en relación a la observada en el momento de la adición del compuesto usando una placa de células separada (día 0). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre la proliferación celular / viabilidad se expresa como porcentaje de fondo y lectura de luminiscencia corregida del día 0-y obtenida para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que se establece como 100%, mientras que la lectura de luminiscencia para los pozos que contienen el medio se establece como-100%. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC_{50}) del crecimiento total (TGI) se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiada.

Ensayo de formación de focos Nut

Las células de carcinoma de la línea media NUT HCC2494 (que expresan BRD4-NUT-fusión) se obtuvieron de la Universidad de suroccidental de Texas y se cultivaron en medio RPMI-1640 que contiene 10% de suero fetal bovino a 37 °C en una incubadora humidificada al 5%de CO2.

La inhibición mediada por el compuesto de la actividad de BRD4 se controló mediante la cuantificación de la cantidad y la intensidad de la energía nuclear de los focos BRD4-NUT mediante microscopía de inmunofluorescencia automatizada. Brevemente, 5.000 células en 20 µl de medio fresco se sembraron en placas de 384 pozos recubiertas previamente-poli-D-lisina y se incubaron durante la noche a 37 ° C y 5% de CO_2, seguido de la adición de 5 µl de medio que contenía diluciones del compuesto en 5 veces su concentración final prevista. Losfectos de dosis-respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 24 horas a 37 ° C y 5% de CO_2, las células se fijaron mediante incubación con 3,7% de formaldehído durante 10 min, seguido de la tinción de inmunofluorescencia de conejo anti-NUT (Tecnologías de Señalización Celular, Cat # 3625)

como anticuerpo primario, y de cabra anti-conejo marcado con AlexaFluor488 (Invitrogen, Cat. # A11008) como anticuerpo secundario (este último se complementa con 1 mg / ml Hoechst33342 como tinte de ADN). Se obtuvieron imágenes de las placas de ensayo utilizando los conjuntos de filtros apropiados en la plataforma Cellomics VTi de microscopía de fluorescencia automatizada (ThermoFisher Scientific) y el promedio de la población de que el número de focos NUT por núcleo se cuantifica utilizando el algoritmo de análisis de imágenes Cellomics Detección con BioApplication (ThermoFisher Scientific). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre el número y la intensidad de los focos NUT se expresa como porcentaje del valor obtenido para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que fue establecido como 100. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC_{50}) de los parámetros de lectura antes mencionados se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiado.

El uso de ensayos bioquímicos y celulares como se describe anteriormente, los compuestos de la invención exhiben una eficacia inhibidora como se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2.
Denota ejemplo de referencia

Tabla 1 Valores IC50 bioquímicos

	IC50 (μM)			
Ejemplo	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.14			
2	0.17			
3	0.40	0.58	0.52	
4	0.23			
5	0.36	0.73	0.37	5.6
6	0.19	0.35	0.18	3.5
7	0.072	0.10	0.067	
8#	31	36	27	
9	0.17	0.21	0.18	

10	0.15	0.15	0.13	
11	0.13	0.14	0.10	
12#	> 37	> 37	> 37	
13	0.13	0.18	0.15	
14	0.46			
15#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
16	0.081	0.10	0.066	
17	0.14	0.18	0.097	1.3
18#	23	30	27	
19	0.073	0.078	0.065	
20	0.088	0.13	0.077	1.1
21	0.047	0.048	0.043	
22#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
23	0.066	0.099	0.074	3.9
24	0.15	0.23	0.15	5.9
25	0.26	0.27	0.25	
26	0.15	0.21	0.14	
27	0.095	0.31	0.18	3.8
28	0.14	0.32	0.16	3.3
29#	31	28	25	
30	0.031			
31	0.52	0.69	0.47	
32	0.66	1.2	0.89	

33	0.73	1.2	0.92	> 37
34	0.11	0.095	0.11	5.2
35	0.15	0.14	0.16	7.4
36	0.066	0.057	0.059	3.6
37	0.17	0.14	0.14	1.2
38	0.062	0.049	0.076	1.9
39	0.12	0.078	0.091	0.96
40	0.22	0.16	0.15	0.74
41	0.096	0.075	0.085	0.38
42	0.10	0.091	0.089	0.45
43	0.12	0.10	0.11	0.66
44	0.21	0.17	0.28	3.9
45	0.085	0.060	0.10	4.8
46	0.087	0.13	0.10	4.7
47	0.27	0.21	0.28	1.5
48[#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
49	0.017	0.015	0.019	1.3
50[#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
51	0.020	0.017	0.021	1.4
52	0.087	0.063	0.069	5.7
53	0.13	0.098	0.12	
54	0.26	0.48	0.30	> 37
55	0.15	0.098	0.079	0.6

56	0.095	0.069	0.061	0.56
57	0.12	0.27	0.13	6.8
58	0.41	0.56	0.29	8.2
59	0.39	0.61	0.48	7.3
60	0.14	0.16	0.12	8.8
61[#]	> 37	> 37	> 37	> 37
62	0.067	0.060	0.072	1.7
63	0.090	0.13	0.088	2.5
64	0.13	0.18	0.11	0.4
65	0.20	0.24	0.13	0.42
66	0.12	0.16	0.11	2.6
67	0.024	0.043	0.028	2.8
68	0.044	0.037	0.040	0.95
69	0.027	0.026	0.028	4.1
70	0.024	0.031	0.029	11
71	0.053	0.041	0.058	5.9
72	0.079	0.060	0.073	8.2
73	0.21	0.20	0.20	2
74	0.067	0.071	0.091	6.4
75				
76	0.12	0.10	0.10	2.9
77	0.13	0.12	0.12	1.9
78	0.063	0.079	0.057	3.1

79	0.078	0.11	0.086	11
80	0.035	0.059	0.036	5
81	0.11	0.12	0.097	0.92
82	0.068	0.097	0.096	6.5
83	0.091	0.12	0.097	6.1
84	0.028	0.037	0.0615	> 37
85	0.014	0.024	0.016	8.3
86	0.039	0.052	0.044	4.8
87	0.050	0.072	0.059	9.8
88				
89	0.047	0.060	0.057	2.5
90	0.015	0.028	0.028	> 37
91				
92	0.019	0.029	0.027	14.9
93	0.027	0.045	0.031	3.1
94	0.024	0.025	0.028	0.65
95	0.064	0.063	0.073	7.7
96	0.78	0.66	0.80	18
97	0.089	0.088	0.12	3.6
98				
99[#]	7.8	6.0	7.6	> 37
100	0.025	0.028	0.027	4.2
101	0.034	0.043	0.036	19

102	0.059	0.072	0.055	> 37
103#	11	5.3	6.1	> 37
104	0.013	0.014	0.015	1.2
105	0.068	0.13	0.15	> 37
106#	2.2	2.9	4.4	> 37
107	< 0.011	0.014	0.013	6.9
108	0.14	0.21	0.28	> 37
109	0.017	0.027	0.027	> 37
110	0.012	0.018	0.014	> 37
111	0.017	0.032	0.024	29.7
112#	> 37	> 37	> 37	> 37
113	0.067	0.086	0.12	> 37
114	0.027	0.035	0.037	> 37
115	0.043	0.048	0.046	1.2
116	0.032	0.036	0.032	15
117	0.039	0.034	0.038	> 37
118#	30	> 37	> 37	> 37
119	0.013	0.019	0.017	8.9
120	0.055	0.078	0.083	4.3
121#	4.0	5.3	5.4	> 37
122	< 0.011	0.012	< 0.011	> 37
123#	14	13	13	
124	25	29	37	> 37

125	0.025	0.032	0.032	21
126	1.1		> 37	> 37
127[#]	5.7	4.4	5.1	> 37
128	0.036	0.030	0.037	3.7
129	0.038	0.040	0.033	25
130	0.042	0.053	0.053	19
131	0.036	0.046	0.052	30
132	0.067	0.081	0.089	4.8
133	0.079		0.080	
134	0.16	0.19	0.13	
135	0.14	0.15	0.13	> 37
136	0.11	0.14	0.13	4.3
137	0.080	0.092	0.10	> 37
138	0.29		0.24	
139	0.19	0.16	0.12	
140	0.32	0.42	0.44	15
141	0.17	0.18	0.13	1.5
142	0.19	0.18	0.15	4.6
143	0.30	0.33	0.27	> 37
144	0.15	0.16	0.14	
145	0.14	0.18	0.19	> 37
146	0.15	0.19	0.20	
147	0.13	0.14	0.12	

148	0.27	0.22	0.16	4.1
149	0.03	0.036	0.039	6.9
150	0.11	0.14	0.12	4.6
151	0.13	0.15	0.16	> 37
152	0.078	0.10	0.11	3.1
153	0.14	0.16	0.13	12
154	0.091	0.12	0.12	> 37
155	0.087	0.08	0.076	11
156	0.049	0.059	0.077	> 37
157	0.077	0.077	0.20	> 37
158	0.082	0.098	0.093	3.3
159	0.046		0.050	6.6
160	0.030		0.052	4.4
161	0.021	0.033	0.024	
162	0.041	0.039	0.042	3.7
163	< 0.011	0.023	0.020	11
164	0.013	0.020	0.013	5.1
165	0.015	0.017	0.023	4.6
166	< 0.011	0.016	0.013	14
167	0.040	0.042	0.045	12
168	0.059	0.071	0.030	11
169	0.071	0.12	0.060	2.6
170	0.015	0.016	0.013	0.63

171	0.14	0.14	0.093	1.5
172	0.097	0.22	0.11	> 37
173	0.058	0.079	0.087	> 37
174	0.052	0.11	0.072	12
175	0.034	0.072	0.037	13
176	0.10	0.12	0.090	> 37
177	0.016		0.030	11
178	0.066	0.068	0.062	32
179	0.095	0.092	0.09	3.9
180	0.083	0.089	0.071	2.4
181	0.034	0.062	0.040	> 37
182	0.046	0.12	0.051	27
183	0.082		0.075	> 24
184	0.029	0.047	0.036	24
185	< 0.037	0.071	0.036	14.2
186	0.069	0.14	0.061	6.1
187	0.027		0.042	33
188	0.031	0.041	0.040	19
189	0.029	0.040	0.033	3.8
190	0.022	0.028	0.025	12
191	0.025	0.069	0.031	10
192	0.039	0.053	0.044	7.1
193	0.055	0.13	0.080	16

194	0.045	0.090	0.065	5.2
195	< 0.011	0.020	0.016	> 37
196	0.19	0.27	0.17	2.8

Table 2: Valores IC50 celulares

Ejemplo	MV-4-11 GI50 (µM)	MV-4-11 TGI (µM)	THP-1 GI50 (µM)	THP-1 TGI (µM)	K-562 GI50 (µM)	K-562 TGI (µM)	HCS Brd4-NUT IC50 (µM)
7	0.0711	0.107	0.103	0.191	0.632	> 10	
16	0.0758	0.116	0.101	0.207	0.624	> 10	
18[#]	3.33	4.04	> 10	> 10	> 10	> 10	
19	0.0258	0.043	0.0746	0.125	0.242	> 10	0.118*
21	0.0223	0.0378	0.0366	0.0687	0.266	> 10	
26	0.204	0.317	0.297	0.772	1.50	> 10	0.698*
27	0.0559	0.158	0.12	0.363	0.463	> 10	
34	0.0828*	0.140*	0.162*	0.321*	0.601*	> 10*	0.202*
35	0.105*	0.2295*	0.239*	0.427*	0.905*	> 10*	
36	0.0534*	0.0927*	0.103*	0.191*	0.430*	> 10*	
44	0.217	0.329	0.308	0.484	0.658	> 10	0.164*
45	0.251	0.373	0.357	0.698	0.994	> 10	
46	0.115	0.166	0.177	0.323	0.37	> 10	
47	0.113	0.158	0.414	0.755	0.709	> 10	
49	0.0241*	0.0394*	0.0290*	0.0603*	0.120*	> 10*	0.0341*

51	0.0519*	0.0883*	0.0725*	0.126*	0.318*	> 10*	0.0764*
52	0.0974	0.156	0.198	0.345	0.424	> 10	0.117*
53	0.249	0.372	0.374	0.685	0.953	> 10	
54	0.458	0.661	0.637	1.43	1.53	> 10	0.490*
55	0.0891	0.123	0.231	0.364	0.400	> 10	0.0541*
56	0.0574	0.0981	0.0702	0.124	0.265	> 10	
57	0.0695	0.109	0.117	0.24	0.48	> 10	
58	0.0944	0.157	0.189	0.38	1.14	> 10	
59	0.22	0.325	0.317	0.598	1.25	> 10	
60	0.0869	0.154	0.166	0.302	0.456	> 10	
61[#]	0.948	1.09	2.43	> 10	> 10	> 10	
62	0.0584	0.105	0.0977	0.174	0.316	> 10	
63	0.0258	0.0509	0.0619	0.115	0.314	> 10	
64	0.0276	0.0423	0.0648	0.113	0.292	> 10	
65	0.0675	0.109	0.121	0.217	0.554	> 10	
66	0.0677	0.106	0.126	0.248	0.908	> 10	
67	0.00855	0.0196	0.0203	0.0385	0.0474	> 10	
68	0.0301	0.0692	0.0477	0.117	0.157	> 10	
69	0.0274	0.0466	0.0442	0.0983	0.135	> 10	
70	0.00902	0.0131	0.0122	0.0305	0.0608	> 10	0.0114
71	0.0666	0.103	0.0756	0.178	0.345	> 10	
72	0.100	0.164	0.223	0.408	0.766	> 10	0.141
73	3.02	4.40	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

74	0.0958	0.103	0.142	0.327	0.459	> 10	0.0442
75	0.128	0.202	0.368	0.715	1.02	> 10	0.177
76	0.0532	0.107	0.140	0.300	0.339	> 10	0.106
77	0.0888	0.132	0.178	0.370	0.569	> 10	0.0995
78	0.052	0.0855	0.0854	0.223	0.392	> 10	0.0395
79	0.348	0.42	0.255	0.461	0.92	> 10	0.15
80	0.356	0.472	0.354	1.03	0.868	> 10	0.178
81	0.0956	0.13	0.261	0.422	0.883	> 10	0.0743
82	0.0948	0.139	0.222	0.406	0.92	> 10	0.0294
83	0.100	0.145	0.164	0.396	0.719	> 10	0.0968
84	0.0583*	0.0980*	0.0869*	0.1625*	0.384*	> 10*	0.0920*
86	0.0346	0.0548	0.0638	0.123	0.229	> 10	0.0384
87	0.0164	0.0288	0.0235	0.0598	0.128	> 10	0.0173
89	0.0465	0.0673	0.0406	0.119	0.442	> 10	0.0443
90	0.0255	0.0436	0.051	0.115	0.276	> 10	0.0450
91	0.633	0.978	0.908	1.44	2.68	> 10	0.736
92	0.0109	0.0175	0.0192	0.0395	0.065	> 10	0.00701
93	0.0135	0.0226	0.0264	0.0518	0.08	> 10	0.0179
94	0.0195	0.0318	0.0344	0.0765	0.0969	> 10	0.0219
95	0.140	0.270	0.245	0.411	0.868	> 10	0.191
96	0.894	1.24	1.26	2.55	5.90	> 10	2.01
97	0.0680	0.120	0.164	0.274	0.684	> 10	0.145
99#	2.00	4.31	2.84	> 10	> 10	> 10	8.86

100	0.0405	0.0582	0.0880	0.153	0.264	> 10	0.0421
101	0.0257	0.0447	0.0530	0.102	0.261	> 10	0.0661
102	0.0875	0.141	0.140	0.304	0.653	> 10	0.23
103#	3.59	6.54	7.29	> 10	> 10	> 10	> 10
104	0.00997	0.0191	0.0262	0.0450	0.0576	> 10	0.0113
105	0.102	0.164	0.188	0.335	0.729	> 10	0.0986
106#	0.649	1.48	2.11	4.68	4.06	> 10	2.24
107	0.00728	0.0113	0.00818	0.0199	0.0379	> 10	0.00290
108	0.267	0.445	0.397	0.832	1.51	> 10	0.635
109	0.0186	0.0381	0.0398	0.0904	0.269	> 10	0.0438
110	0.00525	0.0102	0.0106	0.0198	0.0503	> 10	0.00642
111	0.0162	0.0306	0.0220	0.0484	0.177	> 10	0.0343
112#	0.758	1.21	1.28	3.17	2.81	> 10	3.35
113	0.0840	0.127	0.112	0.234	0.511	> 10	0.151
114	0.0204	0.0443	0.0304	0.0765	0.187	> 10	0.0232
115	0.0224*	0.0482*	0.0348*	0.0712*	0.142*	> 10*	0.0397*
116	0.0125	0.0301	0.0188	0.0354	0.0812	> 10	0.0270
117	0.0186	0.0391	0.0318	0.0671	0.150	> 10	0.0243
118#	1.64	3.35	3.16	> 10	> 10	> 10	> 10
119	0.00615	0.0116	0.00945	0.0226	0.0620	> 10	0.0125
120	0.0557	0.106	0.0792	0.165	0.402	> 10	0.0654
121#	0.830	1.23	2.11	5.03	9.71	> 10	6.11
122	0.00341*	0.00842*	0.00432*	0.0107*	0.0241*	> 10*	0.00730*

123#	2.87*	5.81*	5.88*	> 10*	9.40*	> 10*	8.91*
124#	0.296*	0.730*	0.695*	1.54	2.52*	> 10*	1.73*
125	0.0187	0.0399	0.0258	0.0473	0.101	> 10	0.0323
126	0.404*	0.682*	0.576*	1.15*	4.15*	> 10*	0.587*
127#	2.26	4.49	4.23	> 10	> 10	> 10	> 10
128	0.0345	0.0734	0.0646	0.107	0.183	> 10	0.0533
129	0.0145*	0.0290*	0.0226*	0.0429*	0.0989*	> 10*	0.0310*
130	0.0161	0.0267	0.0357	0.0813	0.195	> 10	0.0139
131	0.0245	0.0405	0.0597	0.119	0.215	> 10	0.0277
132	0.0523	0.0995	0.107	0.233	0.427	> 10	0.0686
133	0.069	0.102	0.166	0.327	0.451	> 10	0.0647
134	0.117	0.187	0.161	0.291	0.574	> 10	0.0922
135	0.0799	0.126	0.0861	0.2	0.616	> 10	0.0934
136	0.0282	0.041	0.0802	0.186	0.335	> 10	0.0928
137	0.0231	0.0421	0.064	0.116	0.248	> 10	0.0577
138	0.251	0.353	0.904	1.51	2.06	> 10	0.845
139	0.0729	0.107	0.19	0.399	0.591	> 10	0.366
140	0.106	0.154	0.392	0.925	1.37	> 10	0.435
141	0.136	0.222	0.281	0.527	1.19	> 10	0.231
142	0.0793	0.121	0.239	0.448	0.712	> 10	0.149
143	0.086	0.116	0.3	0.621	1.2	> 10	0.206
144	0.0598	0.107	0.214	0.361	0.432	> 10	0.134
145	0.0499	0.093	0.176	0.335	0.875	> 10	0.108

146	0.0392	0.0546	0.15	0.283	0.314	> 10	0.091
147	0.067	0.1	0.157	0.365	0.792	> 10	0.0731
148	0.0817	0.114	0.157	0.372	1.13	> 10	0.118
149	0.02805*	0.0505*	0.06885*	0.138*	0.3475*	> 10*	0.0353
150	0.0555*	0.08635*	0.1007*	0.2115*	0.4055*	> 10*	0.0278
151	0.226	0.368	0.778	1.33	2.61	> 10	0.554
152	0.4385*	0.8005*	2.605*	3.995*	4.33*	> 10*	1.35
153	0.115	0.161	0.229	0.515	0.925	> 10	0.15
154	0.05905*	0.11155*	0.243*	0.5385*	0.9555*	> 10*	0.208
155	0.0734*	0.1165*	0.12045*	0.305*	0.6385*	> 10*	0.106
156	0.03565*	0.05795*	0.0696*	0.143*	0.3745*	> 10*	0.0433
157	0.04995*	0.08335*	0.158*	0.312*	0.534*	> 10*	0.0997
158	0.0266*	0.04505*	0.1425*	0.298*	0.4845*	> 10*	0.103
159	0.04*	0.0812*	0.03695*	0.0855*	0.1165*	> 10*	
160	0.06615*	0.1025*	0.0561*	0.10655*	0.4255*	> 10*	
161	0.0661	0.102	0.0785	0.152	0.352	> 10	0.0401
162	0.0418*	0.0903*	0.0546*	0.173*	0.2445*	> 10*	
163	0.01028*	0.02195*	0.0175*	0.04605*	0.07975*	> 10*	
164	0.00769*	0.01185*	0.0096*	0.0173*	0.0982*	> 10*	0.004915*
165	0.0217*	0.03955*	0.0383*	0.0921*	0.1905*	> 10*	
166	0.009385*	0.02625*	0.01715*	0.05395*	0.0946*	> 10*	

167	0.0276*	0.0433*	0.0596*	0.117*	0.2945*	> 10*	0.0333
168	0.0241*	0.04035*	0.03545*	0.0949*	0.10495*	> 10*	
169	0.0311*	0.0576*	0.05045*	0.121*	0.2755*	> 10*	
170	0.00766*	0.01595*	0.01345*	0.03315*	0.04845*	> 10*	
171	0.09375*	0.174*	0.11835*	0.2975*	0.442*	> 10*	
172	0.1755*	0.323*	0.254*	0.782*	1.077*	> 10*	
173	0.0571*	0.139*	0.0916*	0.2825*	0.3275*	> 10*	
174	0.0267*	0.0588*	0.04375*	0.105*	0.1575*	> 10*	
175	0.04225*	0.08675*	0.06625*	0.1305*	0.1915*	> 10*	
176	0.0303*	0.06315*	0.0556*	0.106*	0.145*	> 10*	
177	0.06755*	0.1135*	0.06445*	0.153*	0.331*	> 10*	
178	0.0282*	0.0491*	0.04255*	0.10705*	0.137*	> 10*	
179	0.07735*	0.1205*	0.11235*	0.272*	0.372*	> 10*	
180	0.068*	0.108*	0.08145*	0.186*	0.266*	> 10*	
181	0.04705*	0.0886*	0.0519*	0.1165*	0.16*	> 10*	
182	0.06325*	0.12*	0.08755*	0.2175*	0.2805*	> 10*	
183	0.07605*	0.1255*	0.135*	0.3135*	0.659*	> 10*	
184	0.0596	0.136	0.131	0.337	0.394	> 10	
185	0.0242*	0.0427*	0.03675*	0.0877*	0.136*	> 10*	
186	0.04415*	0.0882*	0.0615*	0.145*	0.2075*	> 10*	
187	0.1442*	0.209*	0.16785*	0.223*	0.655*	> 10*	

189	0.0141*	0.0269*	0.011275 *	0.0261*	0.08855 *	> 10*	
193	0.058*	0.09855*	0.06615*	0.1415*	0.202*	> 10*	
194	0.0486	0.0936	0.0732	0.174	0.245	> 10	
195	0.02395*	0.04525*	0.0303*	0.08035 *	0.12705 *	> 10*	
196	0.1435*	0.266*	0.204*	0.53*	0.921*	> 10*	

* Valores de determinaciones independientes n≥2

COMBINACIONES

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una proteína BET. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fómrula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.*, en forma de un kit.

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, el invento proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej*. en el caso de un kit que comprende el compuesto del invento y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej*. durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la Fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I).

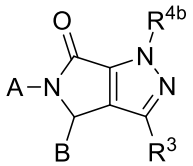
La invención también proporciona el uso de una Fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (ej., dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (ej., dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula.

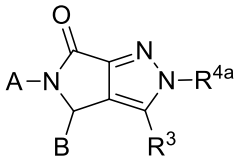
En una realización, el otro agente terapéutico es un agente anti-cáncer.

En una realización adicional, el otro agente terapéutico es un modulador de un objetivo en el campo de la epigenética, tales como un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), o un inhibidor de histona metiltransferasa (HMT).

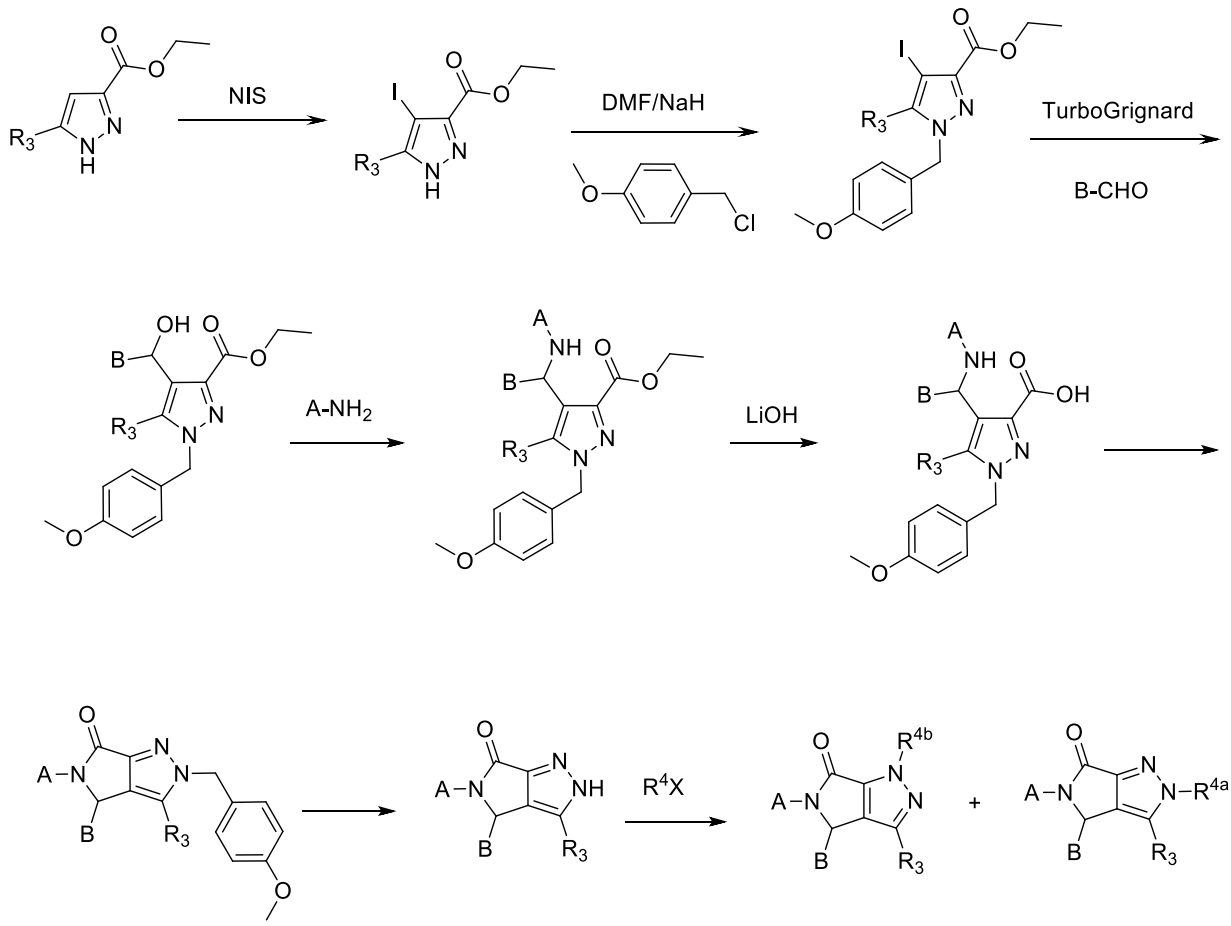
ESQUEMAS GENÉRICOS

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los Esquemas proporcionados a continuación.





Esquema 1

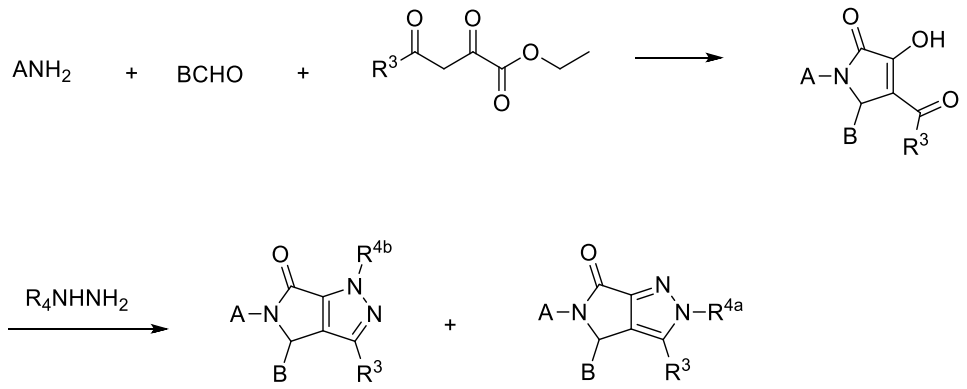


El Esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 1). Un 5-alquil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo se hace reaccionar con N-yodosuccinimida (NIS) para proporcionar un derivado de 4-yodo-pirazol cuyo pirazol NH está protegido por desprotonación con hidruro de sodio (NaH) y alquilación con cloruro de 4-metoxi-bencilo. El derivado de yodo resultante puede convertirse en el cloruro de magnesio correspondiente por reacción con solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro

de litio 1,3 M en THF (TurboGrignard). Este reactivo organometálico recién hecho se hace reaccionar con un aldehído para generar el correspondiente aducto de alcohol secundario. La conversión del alcohol en un grupo saliente, por ejemplo mesilato, se lleva a cabo por reacción con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base orgánica tal como piridina (junto con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina) o trietilamina. El mesilato puede ser desplazado por reacción con una amina. La ciclación a la lactama puede llevarse a cabo en dos pasos por saponificación inicial del grupo éster por tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio) en un disolvente tal como cicloalquiléter húmedo o alcohol (por ejemplo dioxano / agua o metanol / agua), a temperatura ambiente. El intermedio amino-ácido liberado obtenido después de la neutralización de la mezcla de reacción con un ácido (tal como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico), extracción y evaporación hasta sequedad, es entonces ciclado intramolecularmente mediante tratamiento con 1-cloro-N, N, 2-trimetilpropenilamina a 0 °C. La desprotección de la fracción de pirazol se consigue por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético (TFA), a 100 °C bajo irradiación de microondas (ej., Ejemplo 2). La introducción de R4 puede efectuarse mediante tratamiento con NaH en DMF, seguido por alquilación (ej., Ejemplo 3).

El alquilo específico (ej., ciclopropilo) y arilo R4 también pueden ser introducidos por la reacción de acoplamiento con un ácido borónico en presencia de cualquiera acetato de cobre (II) y piridina en dicloroetano (ej., Ejemplo 81) o acetato de cobre (II), carbonato de sodio, y 2, 2'-bipiridina en acetonitrilo, a 65-70 °C (ej., ejemplo 85).

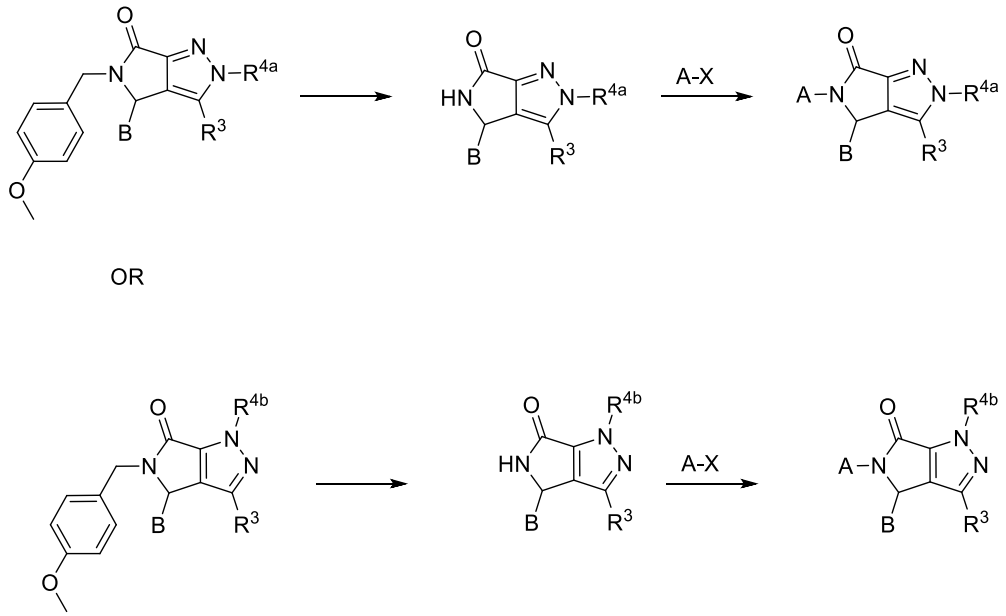
Esquema 2



El Esquema 2 ilustra una ruta sintética alternativa para preparar los compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 57). Amina, aldehído y dicetoéster se hacen reaccionar en ácido acético a 125 ºC. Para R3 = H, 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de (E)-etilo se utiliza en lugar de la dicetoéster (por ejemplo, Ejemplo 34). El intermedio resultante 3-hidroxi-1H-pirrol-2 (5H)-ona experimenta condensación con la hidrazina deseada generalmente en ácido acético o en una

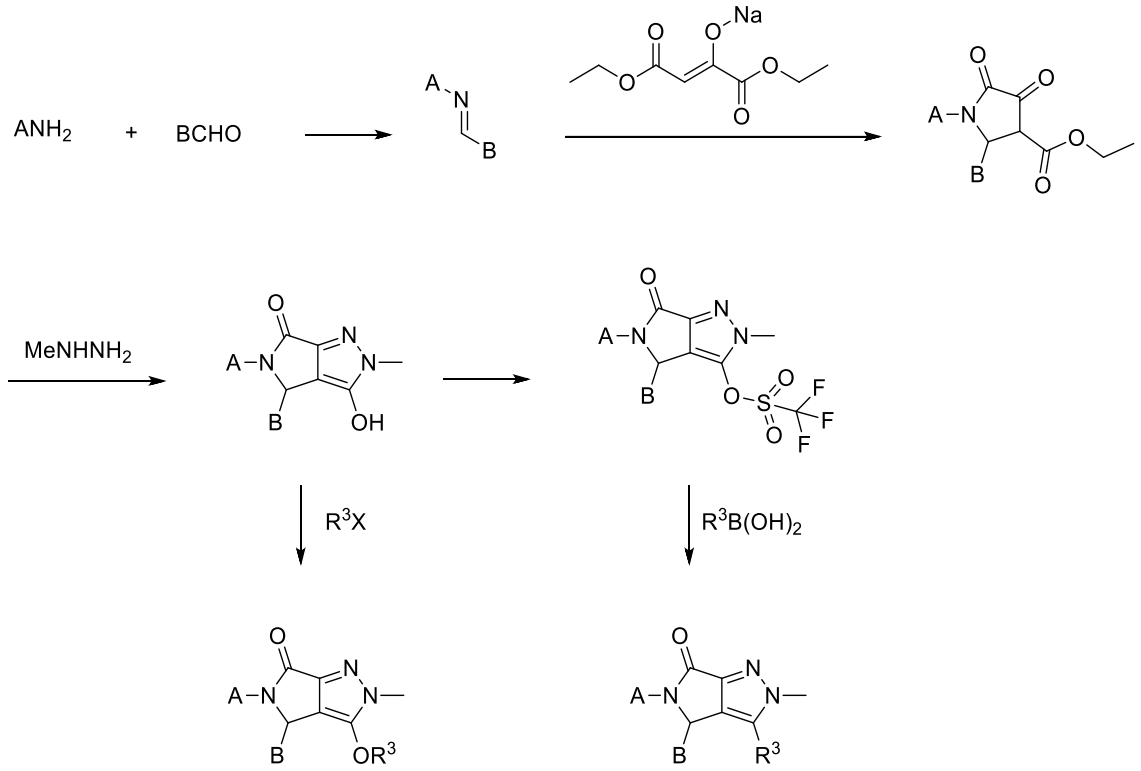
mezcla de etanol y tolueno bajo calentamiento. Las condiciones experimentales modificadas para la etapa de condensación se describen en los Ejemplos 60 y 69.

Esquema 3



El esquema 3 ilustra un método alternativo para introducir A (ej., el Ejemplo 25). Los intermedios 5-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-o 6 (1H)-ona preparados de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1 (por ejemplo, el paso 23.8) o 2 (ej., el paso 71.3), se desprotegió por tratamiento con TFA, a 140 ° C bajo irradiación de microondas. Los compuestos resultantes se hacen reaccionar con el haluro AX en presencia de ya sea 1) fosfato tripotásico, yoduro de cobre (I), y N, N'-dimetiletilendiamina en dioxano, a una temperatura en el intervalo de 100-120 °C (por ejemplo, Ejemplos 23, 24), o 2) Pd2 $(dba)_3$, Xantphos, y Cs_2CO_3, en dioxano a 100 ºC.

Esquema 4



El Esquema 4 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 73, 76-77). La reacción del aldehído BCHO y la amina ANH_2 en etanol a 85 ºC produce la hidrazona correspondiente que se hace reaccionar con la sal de sodio de oxaloacetato dietílico en ácido acético a 110 º C. El intermedio resultante se trata con metilhidrazina de acuerdo con un protocolo que implica: 1) calentamiento de los dos reactivos a 110 °C en una mezcla de disolventes de tolueno y etanol, 2) la eliminación del disolvente por concentración, 3) la dilución del residuo en ácido acético y calentamiento de la mezcla resultante a 100 °C para convertir el intermedio obtenido de la primera etapa en una 3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona. El grupo hidroxi puede alquilarse por reacción con NaH en DMF, seguido por la adición de un haluro orgánico (ej., Ejemplos 76, 77). El grupo hidroxi también se puede convertir en el triflato correspondiente por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina en diclorometano. La reacción de acoplamiento del triflato con ácidos borónicos en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo, K3PO4) en dioxano a 110 °C permite la introducción diversos grupos R^3.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes Y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son bien sea comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto común en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

aq.	acuoso
Ar	argón
Boc	*tert*- butoxicarbonilo
salmuera	Solución de cloruro de sodio saturado (a temperatura ambiente)
br. s	singulete amplio
CAN	Nitrato de amonio cérico
CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN	acetonitrilo
CPS	En 1 L de agua: 10 g de $Ce(SO_4)_2*4H_2O$, 25 g de ácido fosfomolíbdico y 60 ml de ácido sulfúrico 100%
d	doblete
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA	diisopropiletilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	Carbodiimida de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilo
eq.	equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masas por electrospray
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h o hr	Horas (s)
H_2O	agua
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflúorfosfato
HCl	Cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
iPrOH	propan-2-ol
K_2CO_3	carbonato de potasio
K_3PO_4	Fosfato potásico
m	multiplete
Me	metilo
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
mL	mililitros(s)
MS	espectrometría de masas
Ms_2O	Anhídrido de metanosulfónico
MW	microondas
NaH	hidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
$Na_2S_2O_3$	tiosulfato de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NMR	resonancia magnética nuclear
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

Ph	fenilo
PPU	propil-piridil-urea
R_f	Relación de frentes
rt (o RT)	temperatura ambiente
s	singulete
$scCO_2$	dioxido de carbono supercrítico
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
t	tripleta
t_R	tiempo de retención
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TurboGrignard	solución 1.3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetillxanteno
XthalFluor-E	Etanaminio, *N*-(difluoro-λ^4-sulfanilideno)-*N*-etilo-, tetraflúorborato (1-) (1:1)

Métodos HPLC :

HPLC 1: Columna: Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,6 x 70 mm. Flujo: 1 mL/min. Temperatura de Columna: 30°C. Gradiente: 20% a 100% B en 5 min, 100% B durante 1.5 min, 100% a 20% B en 0.5 min; A = 0,1% TFA en agua, B = 0,1% TFA en acetonitrilo

Méodos LC-MS.

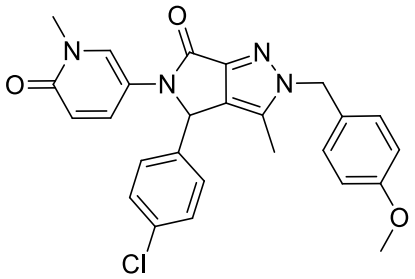
LC- MS 1:

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 μm, 2.1 x 50 mm, horno a 50°C. Flujo: 1,2 mL/min. Gradiente: 2% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 2% B en 0,10 min, 2% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100-1600 Da.

LC- MS 2:

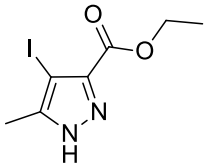
Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, horno a 60°C. Flujo: 1,0 mL/min. Gradiente: 5% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 5% B en 0,10 min, 5% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



A una solución agitada de ácido 4-((-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 1.5) (125 mg, 0.24 mmol) en CH2Cl2 (2 mL) bajo argon se añadió 1-cloro-N,N,2trimetil-1-propenilamina (0.047mL, 0.355 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC, se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 0,5-3,5%) para proporcionar el producto del título (92 mg, 0.194 mmol, rendimiento 76%) como un sólido verdoso. t_R: 4.32 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

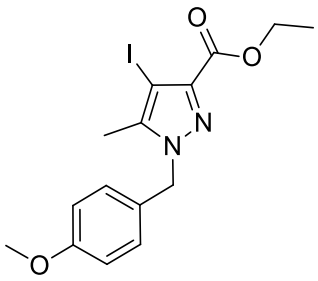
Paso 1.1: 4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (3.11 g, 20.17 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar a 0 ºC se añadió NIS (5.90 g, 26.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 20 h a temperatura ambiente y se inactivó con 500 ml de agua. El precipitado resultante se recolectó

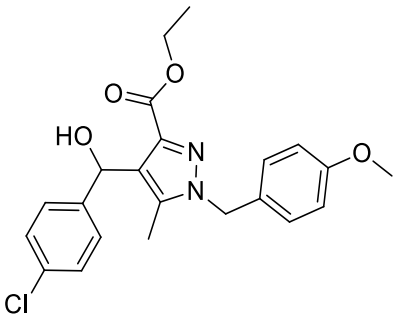
para proporcionar el producto del título (5.61 g, 20.03 mmol, rendimiento 99%) como un sólido blanco. t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Paso 1.2: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.1) (7.60 g, 27.1 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar se añadió NaH (1.302 g, 32.6 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió cloruro de 4-metoxifenilo (3.70 ml, 27.1 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-40%) para proporcionar el producto del título (6.23 g, 15.57 mmol, rendimiento 57%) como un aceite incoloro. t_R: 5.24 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

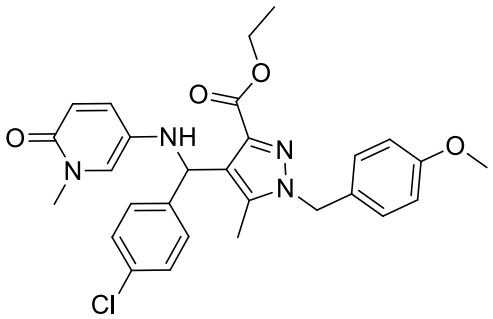
Paso 1.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 1.2) (6.23 g, 15.57 mmol) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (15.57 ml, 20.24 mmol) a-10 ºC. Después de 15 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (2.188 g, 15.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una

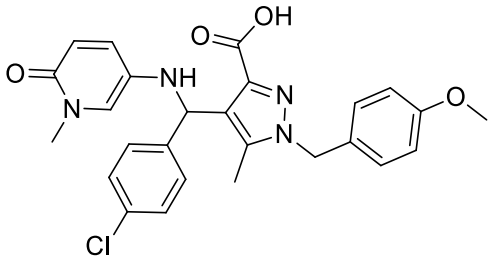
solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50%) para proporcionar el producto del título (4,50 g, 10,85 mmol, rendimiento 70 %) como un aceite incoloro. t_R: 5.34 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 1.4: 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



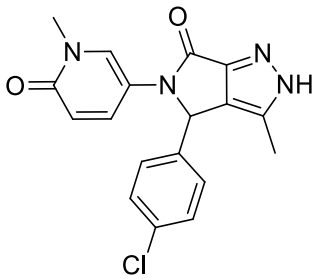
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 1.3) (423 mg, 1.020 mmoles) y trietilamina (1.42 ml, 10.20 mmol) en CH_2Cl_2 bajo Ar se añadió Ms_2O (355 mg, 2.039 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se añadiósal oxalato de 5-amino-1-metil-2 (1H)-piridinona (218 mg, 1,020 mmol) a 30 ºC. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 1-2%) para proporcionar el producto del título (147 mg, 0.282 mmol, rendimiento 28 %) como un sólido verdoso. t_R: 4.68 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 1.5: Ácido 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.



En un matraz de 25 ml se introdujo 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.4) (140 mg, 0.269 mmol) y LiOH · H_2O (33.8 mg, 0.806 mmol) en dioxano (2.5 ml) y H_2O (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (50 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 N HCl, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del título (128 mg, 0.260 mmol, rendimiento 97%) como un sólido verde. t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

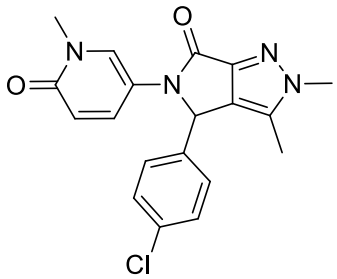
Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



En un matraz MW de 2-5 ml se introdujo 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 1) (85 mg, 0.179 mmol) y TFA (1.379 µl, 17.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 100 °C bajo irradiación de MW, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 1-8%) para proporcionar el producto del título (32 mg, 0.090 mmol, rendimiento 50 %) como un sólido blanco. t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.4 Hz, 1

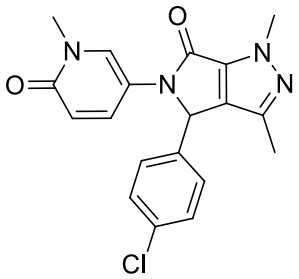
H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.74 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 13.35 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



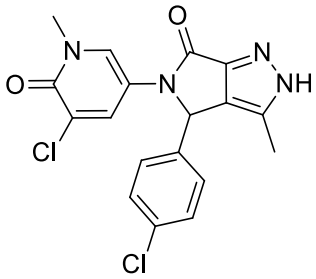
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 2) (25 mg, 0.070 mmol) en DMF (1 ml) bajo Ar se añadió NaH (3.38 mg, 0.085 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió MeI (6.61 µl, 0.106 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%). t_R: 3,39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H). Además del compuesto del título, un segundo producto se aisló durante este proceso de purificación y se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



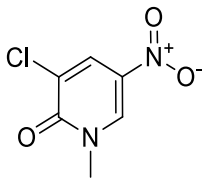
El producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo mediante purificación del material crudo obtenido en el Ejemplo 3 mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título. t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.31 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.41 (dd, *J*=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



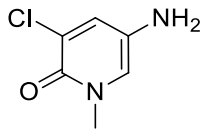
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 5.5). t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.38 (s, 1 H).

Paso 5.1: 3-cloro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



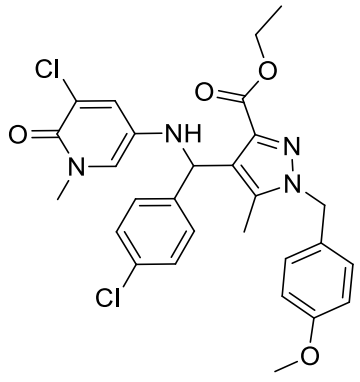
A una suspensión agitada de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (10 g, 57.3 mmol) y K_2CO_3 (15.84 g, 115 mmoles) en DMF (100 ml) bajo Ar se añadió MeI (5.37 ml, 86 mmoles) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporó para proporcionar el producto del título (10.38 g, 55.0 mmol, rendimiento 96%) como un sólido amarillo. t_R: 2.90 min (HPLC 1).

Step 5.2: 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona



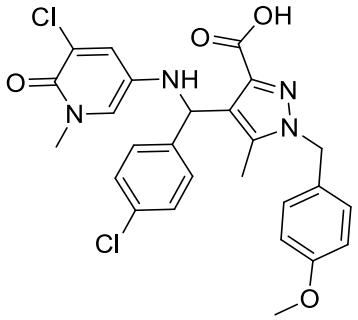
A una solución agitada de 3-cloro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.1) (10.38 g, 55.0 mmoles), EtOH (200 mL) y NH_4Cl (79 ml, 550 mmol) se añadió hierro (9.22 g, 165 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 85 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 2-10%) para proporcionar el producto del título (6.77 g, 42.7 mmol, rendimiento 78%) como un sólido negro. t_R: 0.29 min (LC-MS 1); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 5.3: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil- 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



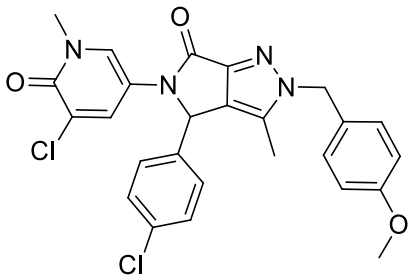
El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito en el paso 1.4 utilizando 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 5,14 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555 / 557 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 5.4: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



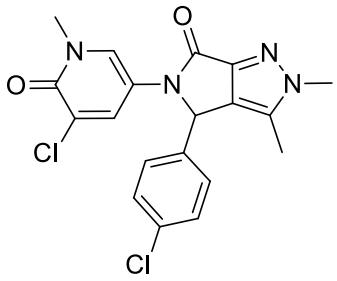
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 5.3). t_R: 4.35 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 5.5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



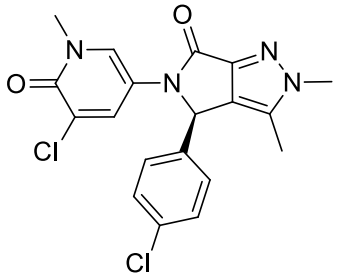
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 5.4). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 / 511 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.64 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



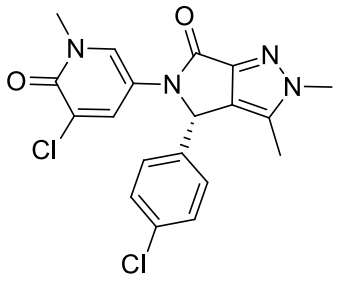
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 5). Después del tratamiento, el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/ MeOH 0,5-2,5%) para proporcionar el producto del título. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.24-7.29 (m, 2 H) 7.34-7.39 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



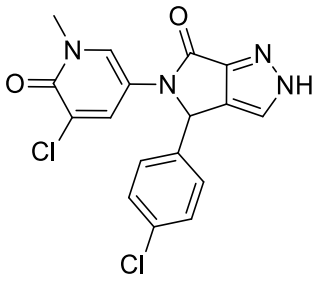
El compuesto del título (40 mg, 0.099 mmol, rendimiento del 33.3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml / min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 8: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



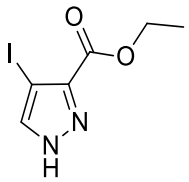
El compuesto del título (43 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 36 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml / min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidrol-pirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



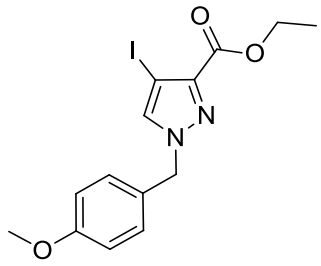
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 9,6). t_R: 3.39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 375 / 377 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.44 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.77-7.85 (m, 1 H) 7.89-7.93 (m, 1 H) 7.94-7.97 (m, 1 H) 13.70 (br. s, 1 H).

Paso 9.1: 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



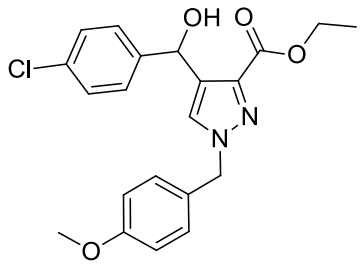
Se añadió NIS (8.83 g, 39.2 mmol) y TFA (0.825 ml, 10,70 mmol) a una solución agitada de 1H pirazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 35.7 mmol) en CH_3CN (120 ml) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-50%) para proporcionar el producto del título (8.31 g, 31.2 mmol, rendimiento 88%) como un sólido blanco. t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 267 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.2: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.2 utilizando acetato de 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (Etapa 9.1). t_R: 5.01 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.86 (hexane/EtOAc 1:1).

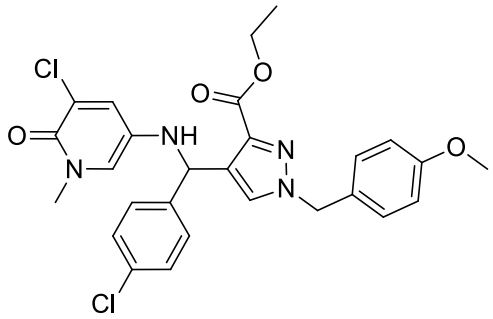
Paso 9.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 9.2). t_R: 5.05 min

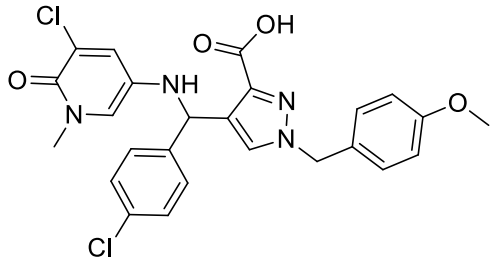
(HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.4: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



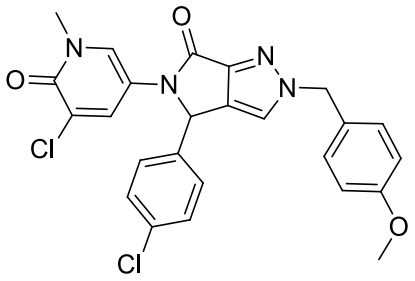
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-uno (paso 5.2). t_R: 4.91 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541 / 543 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 9.5: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-l-1H-pirazol-3-carboxílico



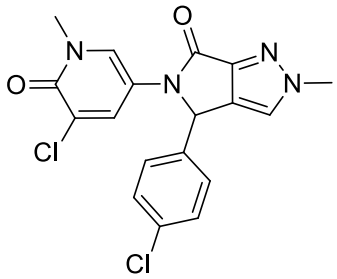
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9,4). t_R: 4.19 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513 / 515 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 9.6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



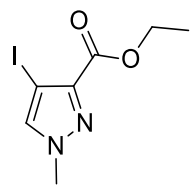
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 9.5). t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 495 / 497 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



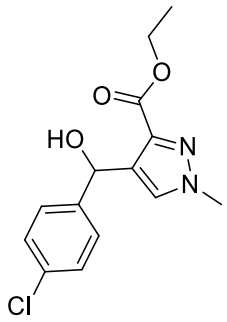
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 10.4). t_R: 3.65 min (HPLC 1); t_R: 0.82 min (LC-MS 2): ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90-8.04 (m, 2 H).

Paso 10.1: 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



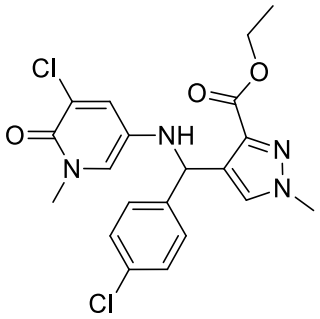
A una solución agitada de 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 32.4 mmol) en CH_3CN (200 ml) bajo Ar se añadió I_2 (4.94 g, 19.46 mmol) y después de 5 min CAN (10.67 g , 19.46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con un 10% de solución acuosa. $Na_2S_2O_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 25-45%) para proporcionar el producto del título (9,04 g, 32,3 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. t_R: 3.78 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 10.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



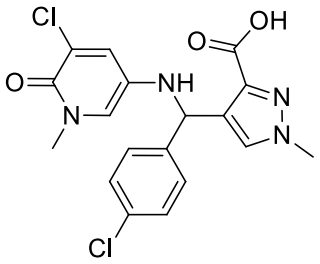
A una solución agitada de 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 10.1) (2 g, 7.14 mmoles) en THF (40 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (5.77 ml, 7.50 mmol) a-10 °C. Después de 30 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (1.004 g, 7.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 35-55%) para proporcionar el producto del título (1,73 g, 5,87 mmol, rendimiento 82 %) como un aceite incoloro. t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277 / 279 [M-18] (LC-MS 2); R_f = 0.15 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 10.3: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



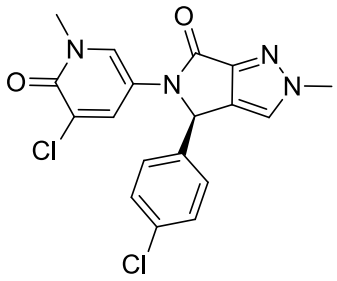
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 10.2) (346 mg, 1.174 mmol) y trietilamina (0.818 ml, 5.87 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) bajo Ar se añadió Ms_2O (409 mg, 2.348 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2) (186 mg, 1.174 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-3,5%) para proporcionar el producto del título (110 mg, 0.253 mmol, rendimiento 21%) como un sólido negro. t_R: 4.15 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435/437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 10.4: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-l-1H-pirazol-3-carboxílico



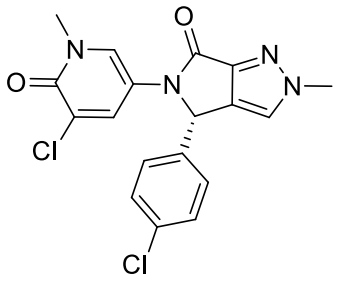
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 10,3). t_R: 3.36 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 / 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



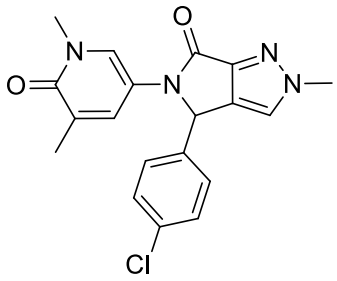
El compuesto del título (18.5 mg, 0.048 mmol, rendimiento del 41 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 70: 30 (isocrático); flujo: 90 ml / min; deteción UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.66 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 12: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



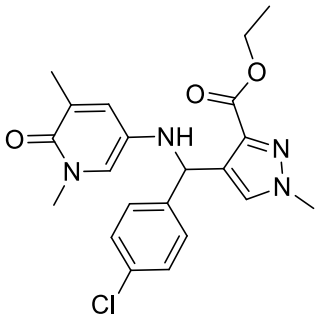
El compuesto del título (18 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 40.0%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC-PicLab-Prep 100; columna: Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / etanol 70:30 (isocrático); flujo: 90 ml / min; deteción UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.69 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



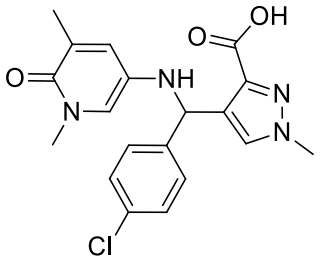
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 13.2). t_R: 3.44 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H).

Paso 13.1: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



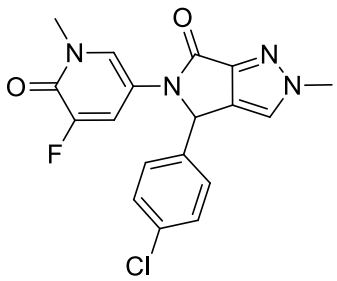
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 10.2) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-uno (paso 20.2). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml / min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = TFA al 0.1% en H_2O, B = CH_3CN; detección: UV). t_R: 3.91 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 13.2: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



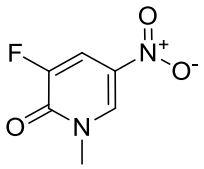
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 13.1). t_R: 3.12 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 14,4). t_R: La trituración en Et_2O se hizo después de la purificación sobre gel de sílice. t_R: 3.46 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.46 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.66 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H) 7.76-7.87 (m, 2 H).

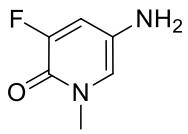
Paso 14.1: 3-fluoro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



A una suspensión agitada de 3-fluoro-2-hidroxi-5-nitropiridina (2.03 g, 12.84 mmol) y K_2CO_3 (3.55 g, 25.7 mmoles) en DMF (20 ml) bajo Ar se añadió MeI (1.20 ml, 19.26 mmol) . La

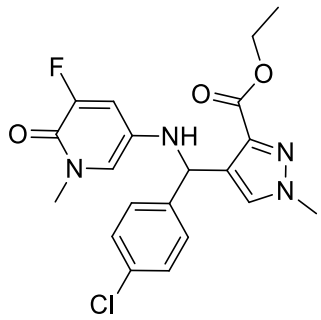
mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2. (2 x 150 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el producto crudo del título (2.06 g, 11.97 mmol, rendimiento 93%) como un sólido amarillo. t_R: 2.22 min (HPLC 1); t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 173 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 14.2: 5-amino-3-fluro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona



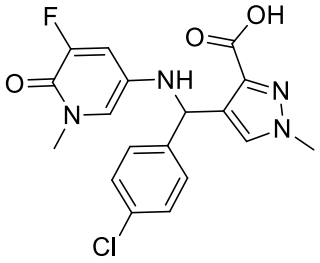
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.2 usando 3-fluoro-1-metil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (Paso 14.1). t_R: 0.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 143 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 14.3: 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



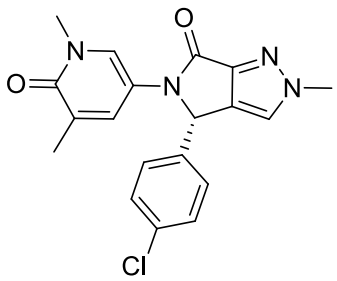
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 5-amino-3-fluoro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 14.2). t_R: 3.95 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 14.4: Ácido 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



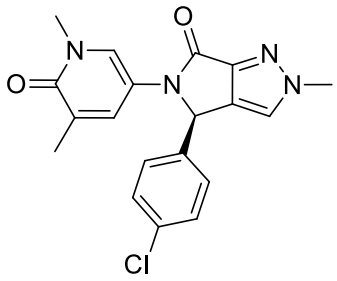
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 14.3). t_R: 3.22 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 15: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



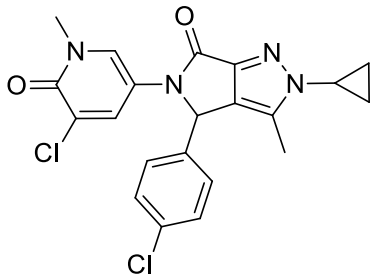
El compuesto del título (80 mg, 0.217 mmol, rendimiento del 58%) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Novartis OD-I 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 25%-35% en 6 de 8 min; flujo: 100 ml / min; deteción UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 22% de B durante 1 min, 22-27% B en 6 min, 27-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-22% de B en 1 min, 22% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 ml/min) de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona resultante, y por trituración en Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



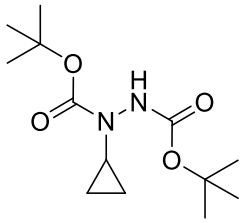
El compuesto del título (83 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 61,5 %) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Novartis OD-I 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 25%-35% en 6 a 8 min; flujo: 100 ml / min; deteción UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 120Å; gradiente: 5% de B durante 1 min, 5-10% B en 6 min, 10-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-5% de B en 1 min, 5% de B durante 0.5 min; A: scCO2, B: MeOH; flujo de 100 ml / min) de resultante (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona y por trituración en Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 17.7). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.19 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.57-3.68 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H).

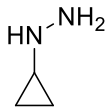
Paso 17.1: 1-ciclopropilhidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



A una solución agitada de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (104 ml, 52.1 mmoles) en atmósfera de Ar se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (12 g, 52.1 mmoles) en THF (50 ml) a-78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de NH_4Cl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%) para proporcionar el producto del título (11.84 g, 43.5 mmol, rendimiento 83%) como un sólido blanco. R_f = 0.12 (Tinte CPS) (hexano / EtOAc 9:1)

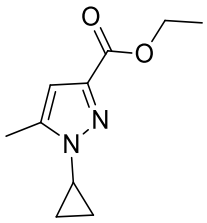
Paso 17.2: ciclopropilhidrazina

Intermedio 17A



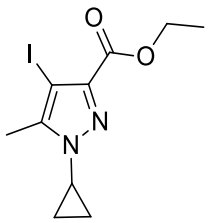
Una mezcla de 1-ciclopropilhidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (Paso 17.1) (11.84 g, 43.5 mmol) y HCl 4 N en dioxano (109 ml, 435 mmol) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto del título (4.90 g, 43.5 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido blanco.

Paso 17.3: 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



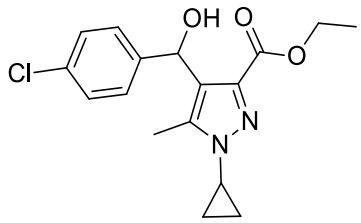
A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4-dioxavalerato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-30%) para proporcionar el producto del título (3.74 g, 19.26 mmol, rendimiento del 43%). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.4: 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



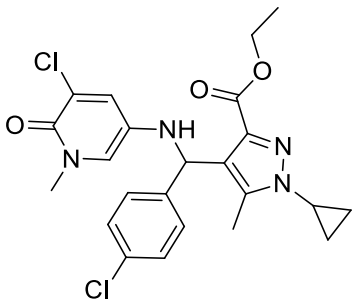
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 17.3). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.5: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



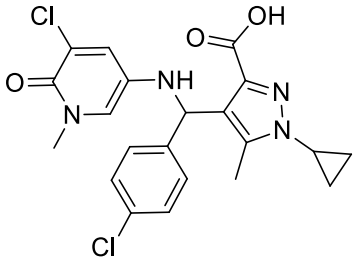
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 17.4). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 17.6: 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-ilamino) (4-clorofenil) metil)-1 – ciclopropil-5-metil-1H-pirazol- 3-carboxilato de etilo



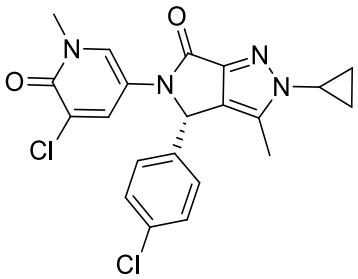
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1 –ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.81 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 / 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 17.7: Ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-l-1H-pirazol-3-carboxílico



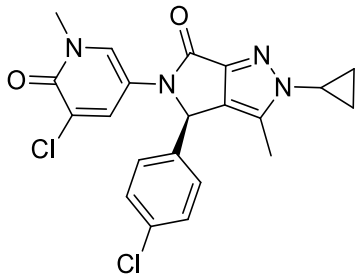
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.6). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 / 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 18: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



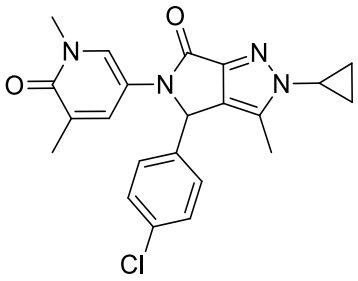
El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5%) después de cromatografía preparativa quiral (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / EtOH / MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH / EtOH (1:2); flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



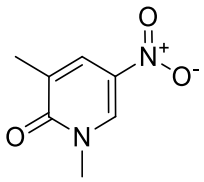
El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5 %) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / etanol / MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH / EtOH (1:2); flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



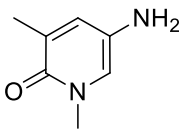
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 20.4). t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94-1.17 (m, 4 H) 1.91 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.60-3.67 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.32-7.43 (m, 3 H) 7.70 (d, *J*=2.7Hz, 1 H).

Paso 20.1: 1,3-dimetil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.1 utilizando 3-metil-5-nitropiridin-2-ol. La mezcla de reacción se filtró y se secó, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el producto del título como un polvo amarillo. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

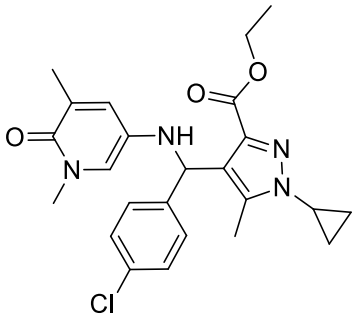
Paso 20.2: 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



Una mezcla de 1,3-dimetil-5-nitropiridin-2 (1H)-ona (paso 20.1) (16.4 g, 98 mmol), Pd / C al 10% (2.0 g), THF (200 ml) y MeOH (200 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (0.1 bar). La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía (CH_2Cl_2/ MeOH/NH_3 98/1/1) para proporcionar el producto del título (10.3 g, 70.8 mmol, rendimiento 73%) como un aceite

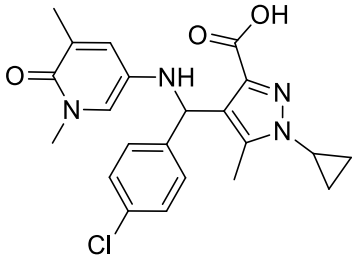
verde. El aceite verde se trituró en éter dietílico para proporcionar un polvo. t_R: 0.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 139 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 20.3: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-coclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



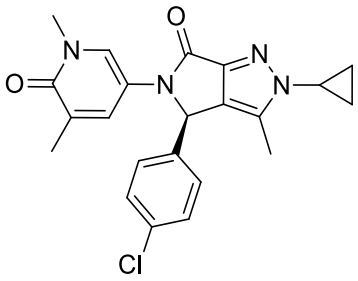
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1 –ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 455 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 20.4: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



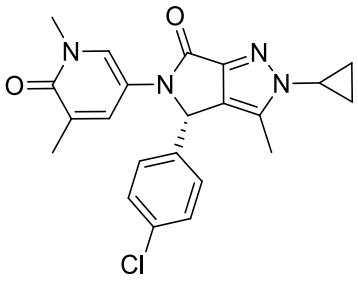
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 20,3). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



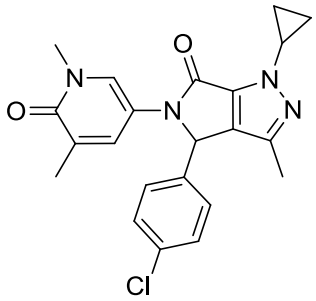
El compuesto del título (37 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 30,3 %) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5 %) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano / etanol / MeOH 70:20: 10; flujo: 12 ml / min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0.298 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 22: (S)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



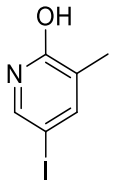
El compuesto del título (22 mg, 0.054 mmol, rendimiento del 18.03%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee> 99.5%) después de cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptane / ethanol / MeOH 70:20:10; flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0.298 mmol), seguido por cromatografía preparativa quiral (SFC: columna Reprosil 70 NH2 (250 x 30 mm, 5 micras)-Dr. Maisch; gradiente de 17-22% en 6 min; flujo: 100 ml / min), y la trituración en Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



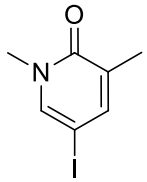
En un vial de tapa rosca de 2 mL se introdujo 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles), 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 23.2) (104 mg, 0,417 mmol), fosfato tripotásico (148 mg, 0.695 mmol), cobre (I) yoduro (6.62 mg, 0.035 mmol), N, N '-imetiletilenodiamina (7.48 µl, 0.070 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 120 °C, se concentró, se diluyó con agua, y extreacted con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) seguido de cristalización del residuo resultante en Et_2O para proporcionar el producto del título (85 mg, 0.208 mmol, rendimiento 69%) como un sólido blanco. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-1.15 (m, 2 H) 1.18-1.33 (m, 2 H) 1.86-2.01 (m, 6 H) 3.39 (br. s., 3 H) 3.75-3.90 (m, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36-7.47 (m, 3 H) 7.75 (br. s., 1 H).

Paso 23.1: 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol



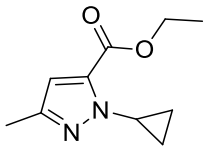
Se añadió nitrito de sodio (0.708 g, 10.25 mmol) a una mezcla de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ilamina (2 g, 8.55 mmoles) y H_2SO_4 (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 min a 60 °C, se dejó enfriar, y se vertió sobre hielo picado. Se añadió ácido bórico (1.057 g, 17.09 mmol) y la solución se calentó rápidamente a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH_4OH. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo del título (1.67 g, 7.11 mmol, rendimiento 83%) como un sólido marrón. t_R: 2.85 min (HPLC 1); t_R: 0.62 min (LC-MS 2); ESI-MS: 236 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 23.2: 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



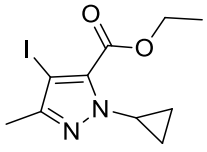
A una suspensión agitada de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol (Paso 23.1) (1.67 g, 7.11 mmol) y K_2CO_3 (1.964 g, 14.21 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió MeI (0.666 ml, 10.66 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 50-65) para proporcionar el producto del título (1.40 g, 5.62 mmol, rendimiento 79%) como un sólido marrón. t_R: 3.31 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 250 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 23.3: 1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



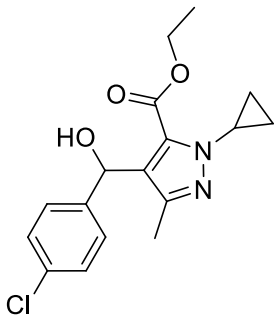
A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4-dioxavalerato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-30%) para proporcionar el producto del título (3,01 g, 15,50 mmol, rendimiento del 34 %). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.4: 1-ciclopropil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



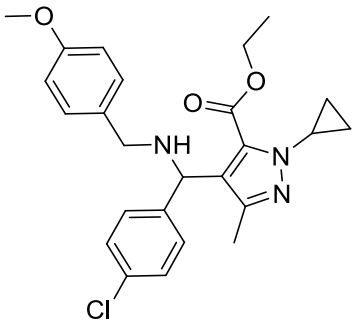
A una solución agitada de 1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 23.3) (3 g, 15.45 mmol) en CH_3CN (80 mL) bajo Ar se añadió I_2 (2.352 g, 9.27 mmol) y después de 5 min CAN (5.08 g, 9.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa 10%. $Na_2S_2O_3$, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2,5-5%) para proporcionar el producto del título (4.33 g, 13.53 mmol, rendimiento 80%) como un aceite amarillo. t_R: 5.62 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.5: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



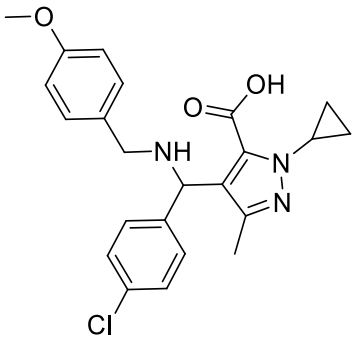
A una solución agitada de 1-ciclopropil-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 23.4) (4.33 g, 13.53 mmol)) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (14.88 mmol) a-10 ºC. Después de 15 min, se añadió 4-cloro-benzaldehído (1.901 g, 13.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-25%) para proporcionar el producto del título (2,12 g, 6,33 mmol, rendimiento 46,8 %) como un aceite incoloro. t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.62 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 23.6: 4-((4-clorofenil) (metoxibencil)amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 23.5) (2.12 g, 6.33 mmol) y trietilamina (4.41 ml, 31.7 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) bajo Ar se añadió Ms_2O (2.206 g, 12.66 mmol) a-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 4-metoxibencilamina (0.827 ml, 6.33 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 15 h atemperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-20%) para proporcionar el producto del título (2.22 g, 4.89 mmol, rendimiento 77%) como un aceite incoloro. t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

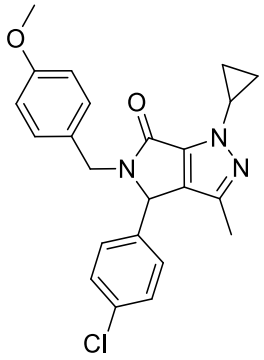
Paso 23.7: Ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil)amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



En un matraz de 100 ml se introdujo 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 23.6) (2,22 g, 4,89 mmol) y LiOH · H_2O (0.616 g, 14.67 mmol) en dioxano (15 ml) y H_2O (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (100 ml), y se diluyó con EtOAc (100 ml). La suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (2.30

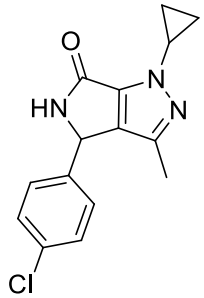
g, 4.59 mmol, rendimiento 94%) como un sólido incoloro. t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 23.8: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 23.7) (2.30 g, 4.59 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) bajo Ar se añadió 1-cloro-N, N ,2-trimetil-1-propenilamina (0.846 ml, 6.43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-30%) para proporcionar el producto del título (1.82 g, 4.24 mmol, rendimiento 92%) como un aceite amarillo. t_R: 5.76 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

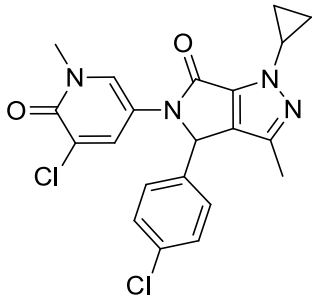
Paso 23.9: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



En un vial de MW de 20 ml se introdujo (paso 23.8) (1.82 g, 4.46 mmol) y TFA (10.31 ml, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100 °C y 2 h más a 120 °C de irradiación MW. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$,

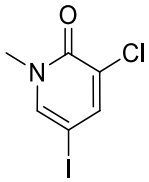
y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-55%) para proporcionar el producto del título (713 mg, 2.478 mmol, rendimiento 55%) como un sólido amarillo. t_R: 4.20 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (hexane/EtOAc 1:1).

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



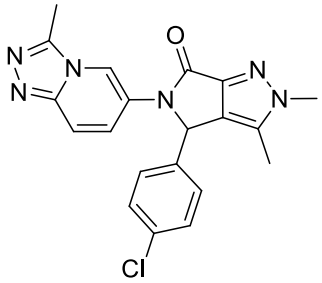
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (100 °C en lugar de 120 °C) utilizando 3-cloro-5-yodo-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 24.1). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante fue triturado en hexano. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.06 (m, 2 H) 1.20-1.25 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.76-3.85 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.27-7.34 (m, 2 H) 7.36-7.43 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.74Hz, 1 H).

Paso 24.1: 3-cloro-5-yodo-1-metilpiridin-2 (1H)-ona



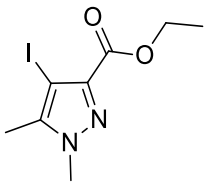
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.2 utilizando 3-cloro-5-yodo-piridin-2-ol. t_R: 3.30 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 270 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.79 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



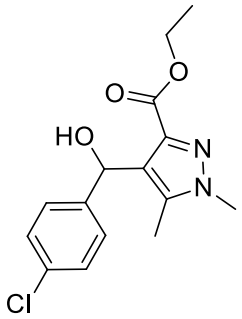
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 24 usando 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Paso 25.6) y 6-bromo-3-metil [1,2,4] triazolo-[4,3-a] piridina. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 10% de B durante 1 min, 10-15% B en 6 min, 15-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-10% de B en 1 min, 10% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min). El residuo se trituró en Et_2O. t_R: 3.26 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 7.47-7.52 (m, 1 H) 7.65-7.70 (m, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Paso 25.1: 4-yodo-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



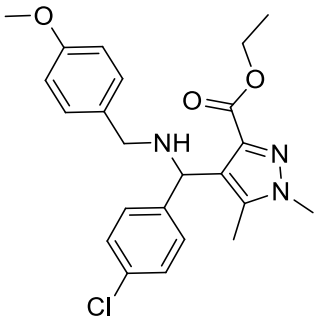
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el paso 10.1 (extracción con EtOAc en lugar de CH_2Cl_2) Usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 25.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



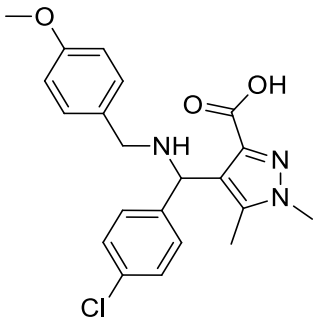
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1 ,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 25.1). t_R: 4.44 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M+H-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 25.3: 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



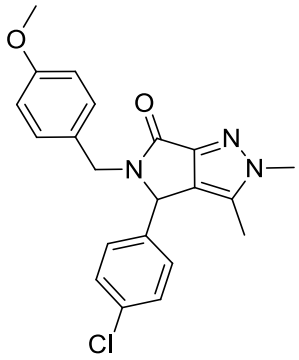
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 25.2) y 4-metoxibencilamina. t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 428 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.59 (EtOAc).

Paso 25.4: Ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



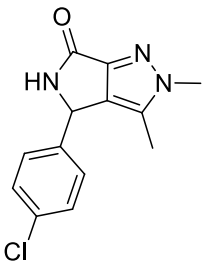
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 25.3). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N, se diluyó con EtOAc, y se enfrió a 0 °C. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. t_R: 3.38 min (HPLC 1); t_R: 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 400 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 25.5: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



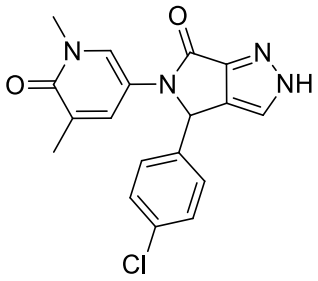
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 4-((4-clorofenil) ((4-metoxibencil) amino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 25.4). t_R: 5.07 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 382.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (EtOAc).

Paso 25.6: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



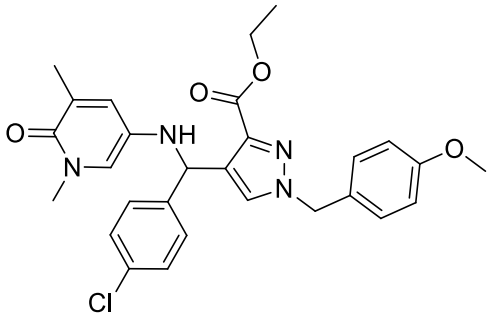
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona (Paso 25.5). t_R: 3.61 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 262 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



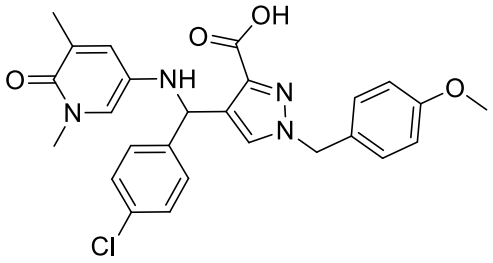
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 26.3). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el producto se trituró en Et_2O. t_R: 3.18 min (HPLC 1); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.42-7.45 (m, 1 H) 7.75 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 13.69 (s, 1 H).

Paso 26.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



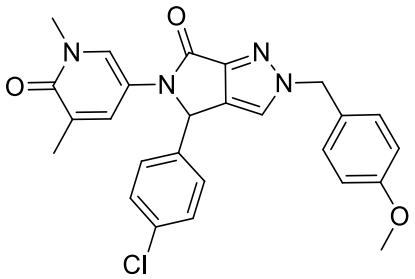
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.72 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.16 (EtOAc).

Paso 26.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxílico



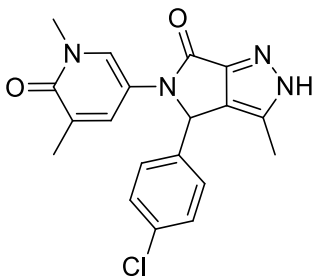
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 26.1). t_R: 3.96 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 26.3: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 26.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

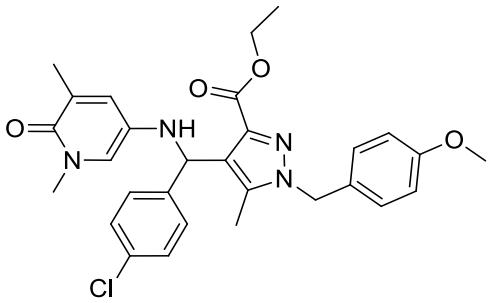
Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-

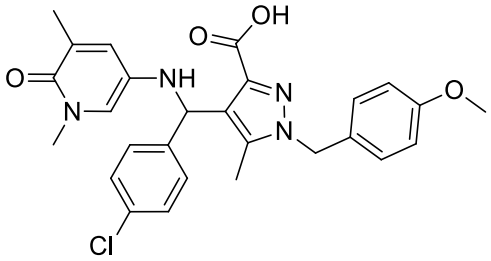
dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 27.3). 3.34 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.08 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.31-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.33 (br. s., 1 H).

Paso 27.1: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



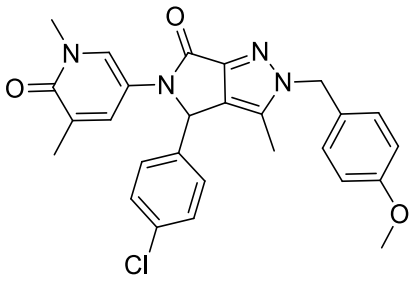
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 27.2: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.



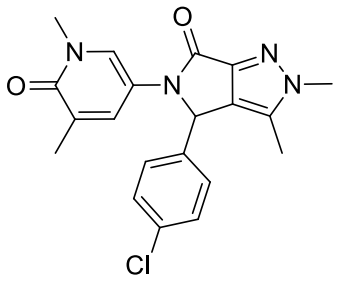
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 27.1). t_R: La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 27.3: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-4, 5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (2H)-ona



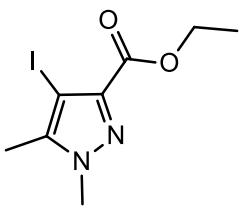
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 27.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 489 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



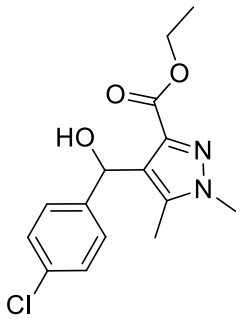
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 28,4). t_R: 3.62 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.41 (m, 3 H) 7.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 28.1: 4-yodo-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



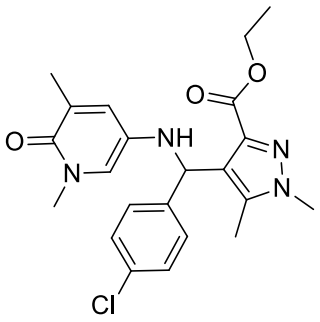
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 28.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo Intermedio 28A



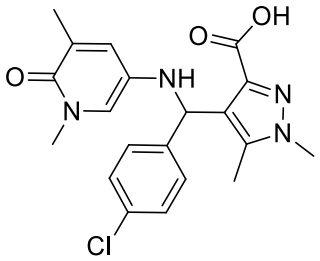
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1 ,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28,1). t_R: 4.42 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M-18+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 28.3: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



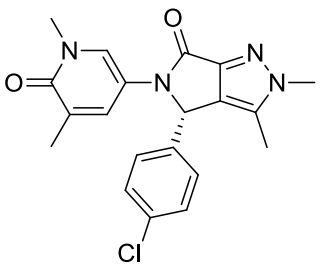
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 28.4: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



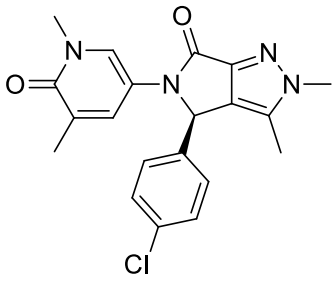
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 28.3). t_R: 3.27 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 29: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



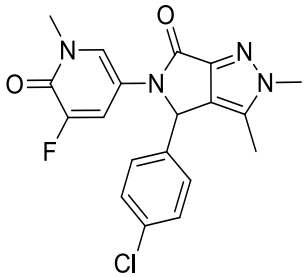
El compuesto del título (23 mg, 0.060 mmol, rendimiento del 34.3 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.5 %) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratic); flujo: 80 mL/min; detection UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



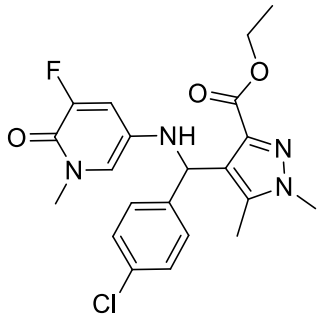
El compuesto del título (24 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 35,8 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,5%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratico); flujo: 80 mL/min; detección UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



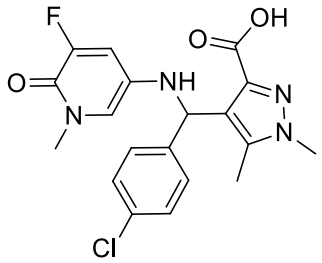
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 31.2). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.33-7.40 (m, 2 H) 7.57-7.67 (m, 1 H) 7.79 (br. s, 1 H).

Paso 31.1: 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



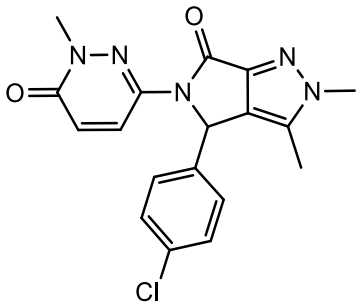
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5-amino- 3-fluoro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 14.2) t_R. 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 31.2: Ácido 4-((4-clorofenil) (5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



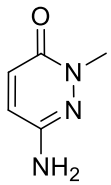
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 31,1). t_R: 3.40 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



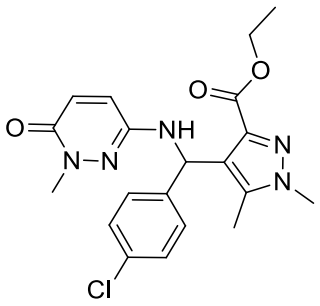
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 32.3). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 370 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.29-7.41 (m, 4 H) 8.21 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H).

Paso 32.1: 6-amino-2-metilpiridacín-3 (2H)-ona



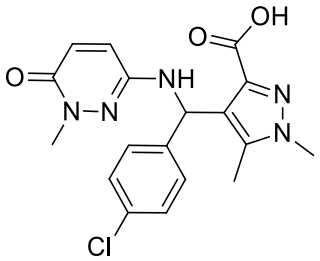
Una mezcla de 6-aminopiridazin-3-ol (2 g, 18.00 mmol), NaOH (0.720 g, 18.00 mmol) y MeI (1.126 ml, 18.00 mmol) se agitó durante 2.5 horas a 85 °C bajo Ar. La mezcla de reacción se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/ MeOH 4-7%) para proporcionar el producto del título (538 mg, 4.30 mmol, rendimiento 24%) como un sólido amarillo. t_R: 0.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 126 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 32.2: 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



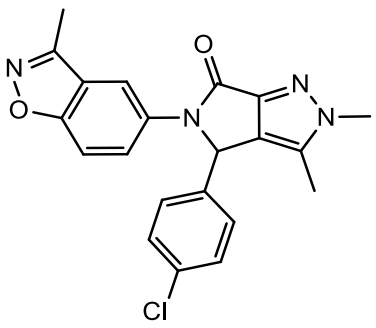
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,4 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 6-amino- 1,3-dimetilpiridin-3 (2H)-ona (paso 32.1). 4,25 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 416 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 32.3: Ácido 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



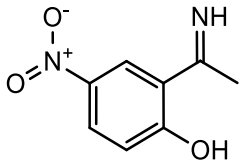
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 32.2). t_R: 3.51 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 388 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



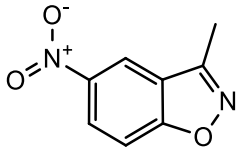
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4-((4-clorofenil) (3-metilbenzo [d] isoxazol-5-ilamino) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 33.5). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.44-2.57 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.52 (s, 1 H) 7.29 (s, 4 H) 7.63 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H).

Paso 33.1: 2-(1-iminoetil)-4-nitrofenol



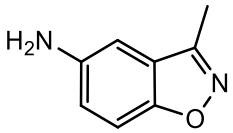
Una mezcla de 2-hidroxi-5-nitroacetofenona (2.96 g, 16.34 mmol) y amoniaco en MeOH (11.67 ml, 82 mmol) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo del título (2.94 g, 16.32 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido amarillo. t_R: 0.53 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 33.2: 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol



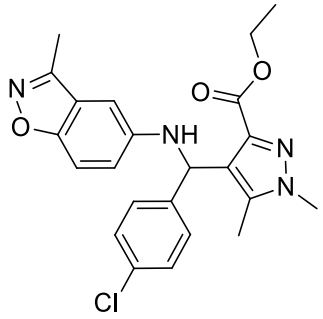
A una suspensión agitada de 2-(1-iminoetil)-4-nitrofenol (Paso 33.1) (2.94 g, 16.32 mmol) en THF (40 ml) se añadió N-clorosuccinimida (3.27 g, 24.48 mmol) y K_2CO_3 (4.51 g , 32.6 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-15%) para proporcionar el producto del título (2.8 g, 15.72 mmol, rendimiento 96%) como un sólido blanco. t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 33.3: 3-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina



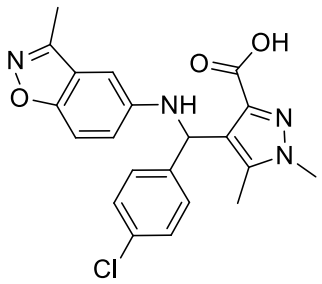
A una solución agitada de 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.2) (1.8 g, 10.10 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió una solución de estaño (II) dihidrato de cloruro (6.84 g, 30.3 mmoles) en HCl (15 ml, 494 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, se diluyó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa saturada. de NH_4Cl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50) para proporcionar el producto del título (458 mg, 3.09 mmol, rendimiento 31%) como un sólido de color rosado. t_R: 0.50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 149 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 33,4: 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-yilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



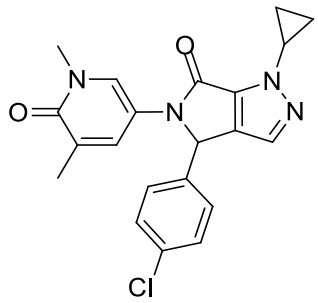
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 28.2) y 3-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina (paso 33.3). t_R: 5.40 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 33.5: Ácido 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-yilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



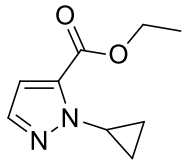
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 33.4). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



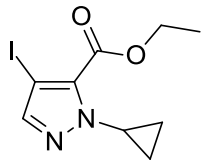
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilico (paso 34.5). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2 H) 1.19-1.26 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.85-3.93 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Paso 34.1: 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



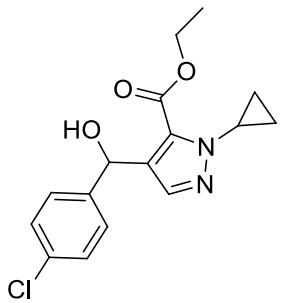
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 125 ºC durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-45%). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 34.2: 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%). t_R: 5.32 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,37 (hexano/EtOAc 9:1).

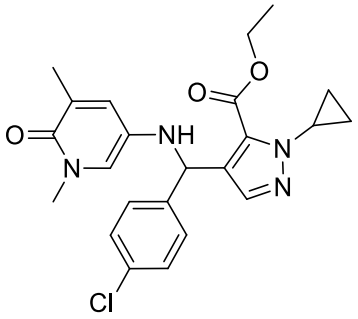
Paso 34.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 34.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R: 5.00 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,71 (hexano/EtOAc 1:1).

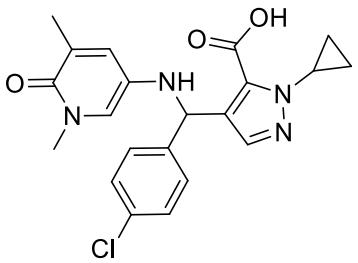
Paso 34.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-

ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



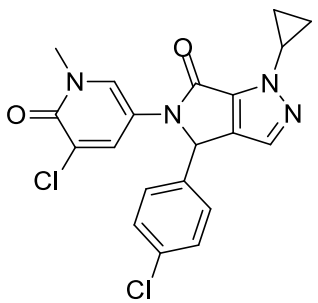
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.78 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc).

Paso 34.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



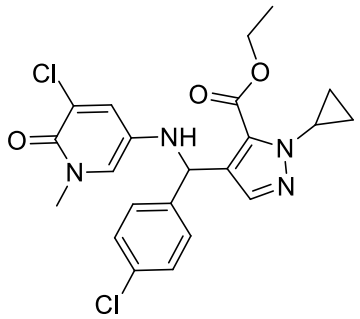
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 34.4). t_R: 3.76 min (HPLC 1); t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$, ESI-MS: 411.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



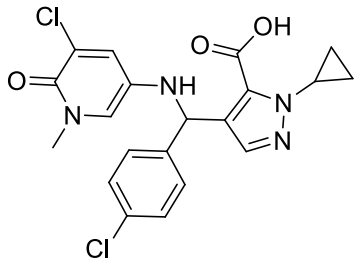
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 35.2). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 / 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99-1.10 (m, 2 H) 1.17-1.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.83-3.94 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.21-7.29 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Paso 35.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



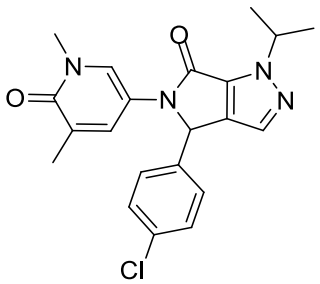
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5,2). t_R: 5.04 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (EtOAc).

Paso 35.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



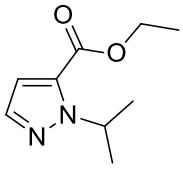
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 35.1). t_R: 4.04 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



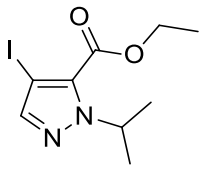
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 36.5). t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47-1.56 (m, 6 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.73-4.87 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.18-7.25 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 36.1: 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 120 ºC durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-40%). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.95 (hexano/EtOAc 1:1).

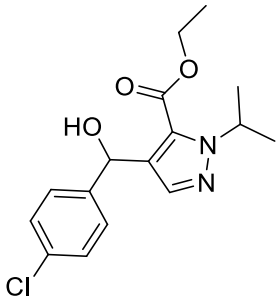
Paso 36.2: 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.1). El producto crudo se purificó

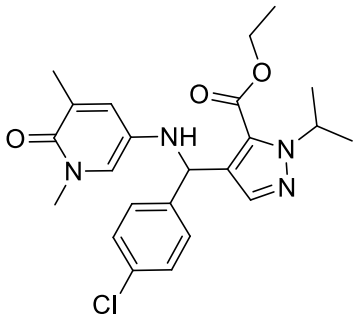
mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2-10%). t_R: 5.64 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,41 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 36.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



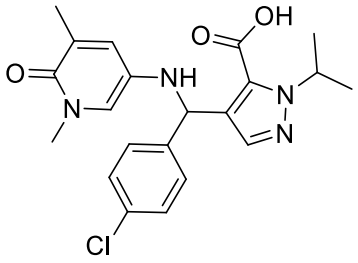
l compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 36.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 323 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 36.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



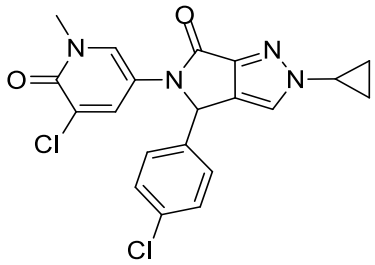
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (EtOAc).

Paso 36.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



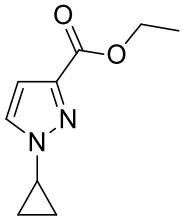
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 36.4). t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0,87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$, ESI-MS: 413,1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 37.5). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97-1.05 (m, 2 H) 1.09-1.15 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.84-3.94 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.20-7.26 (m, 2 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.87-7.95 (m, 3 H).

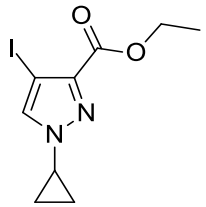
Paso 37.1: 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 125 ºC

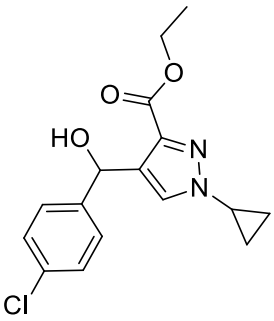
durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-45%). t_R: 3.45 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,59 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.2: 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



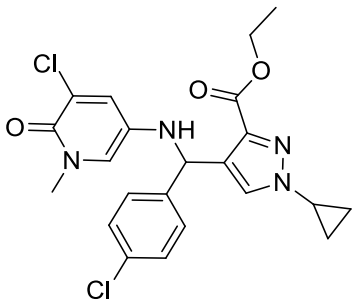
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-20%). t_R: 4.43 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.70 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



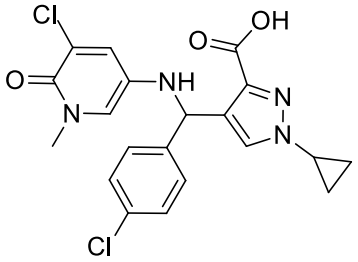
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 37,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 303 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.4: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



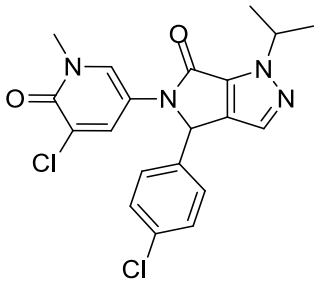
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Paso 37.5: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 37.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 / 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 /433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

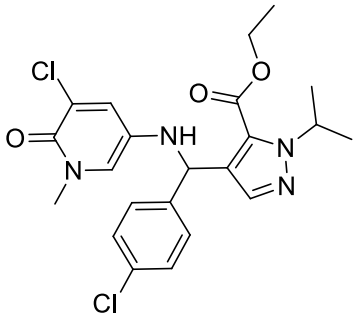
Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1

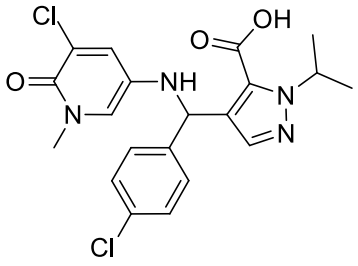
utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 38.2). t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47-1.55 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.75-4.86 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.21-7.28 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 38.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) (4-clorofenil) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



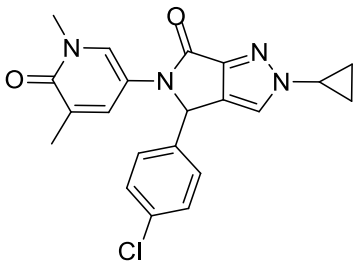
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 5.17 min (HPLC 1); t_R: 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (EtOAc).

Paso 38.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico



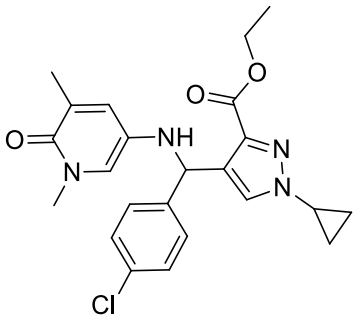
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) (4-clorofenil) metil)-1-isopropil-
1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 38.1). t_R: 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



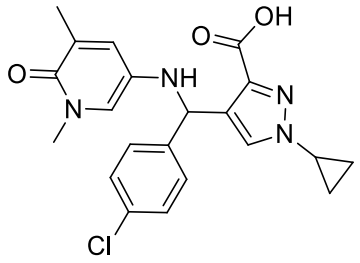
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 39.2). t_R: 3.88 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.04 (m, 2 H) 1.08-1.14 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83-3.91 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.18-7.23 (m, 2 H) 7.30-7.38 (m, 3 H) 7.68-7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

Paso 39.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



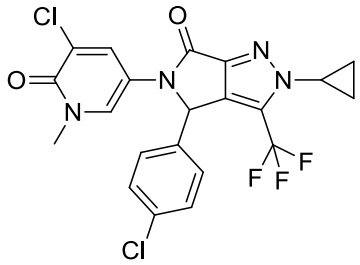
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 37,3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4,31 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Paso 39.2: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



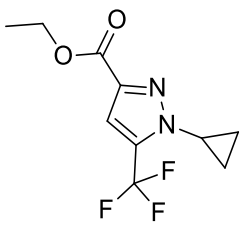
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 39,1). t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$, ESI-MS: 411 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 40.4). t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% ammonia); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.22 (m, 2 H) 1.22-1.38 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.86-4.00 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.26 (m, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (m, *J*=8.6Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

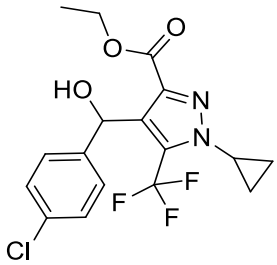
Paso 40.1: 1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3

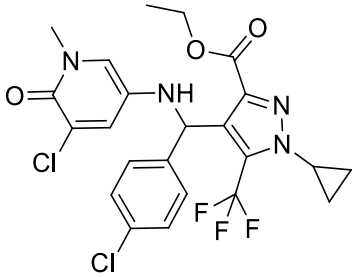
usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 9:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 40.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se añadió por goteo LDA (3.70 ml, 6.66 mmol)a una solución agitada de 1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 40.1) (1.18 g, 4.75 mmoles) en THF (30 ml). Después de 15 minutos a-78 °C, se añadió lentamente una solución de 4-cloro-benzaldehído (668 mg, 4.75 mmoles) en THF (5 ml). La reacción se agitó a-78 °C durante 15 min, se inactivó con 1 ml de solución saturada de NH_4Cl, se particionó entre EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/20% EtOAc) para proporcionar el producto del título (1.5 g, 3.40 mmol, rendimiento 71%) como un sólido amarillo. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (hexano/EtOAc 8:2).

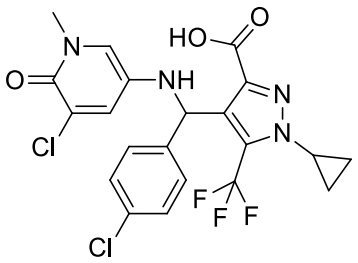
Paso 40.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-

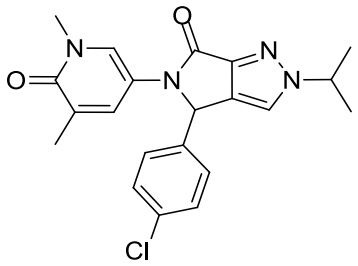
carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 3 dias. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (5% MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 40.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílato



A una solución de 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.3) (350 mg, 0.569 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se añadió NaOH 2 M (2.84 ml, 5.69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y la fase acuosa resultante se ajustó a pH 5 con HCl 2N, se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en EtOAc para proporcionar el producto del título (222 mg, 0.443 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color blancuzco. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

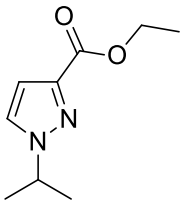
Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 41,5). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

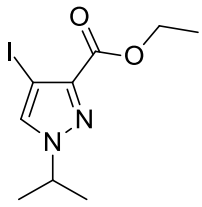
d_6) δ ppm 1.38-1.47 (m, 6 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.54-4.65 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.17-7.24 (m, 2 H) 7.30-7.39 (m, 3 H) 7.69 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

Paso 41.1: 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



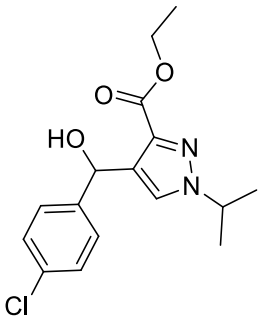
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo a 120 ºC durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 2.5-40%). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.2: 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



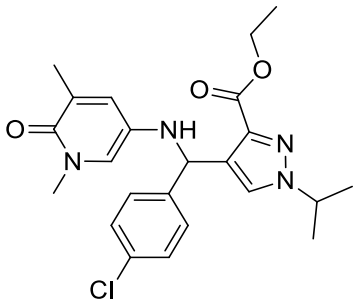
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-25%). t_R: 4.62 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.3: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



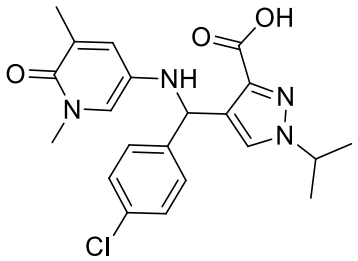
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 41,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 305 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 41.4: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



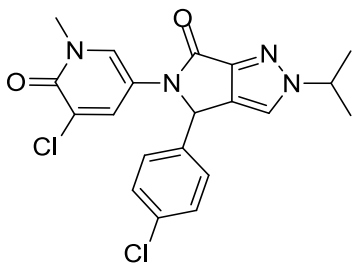
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41,3) y 5-amino- 1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Paso 41.5: Ácido 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



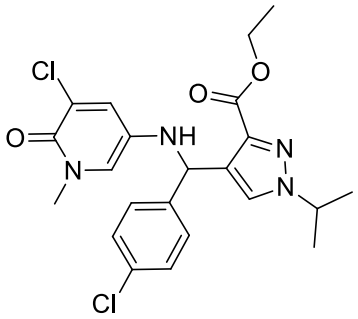
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 41,4). t_R: 3.56 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$, ESI-MS: 413 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



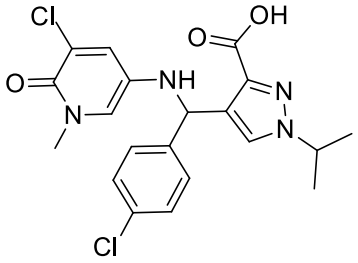
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 42.2). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.46 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.54-4.67 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.20-7.27 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.88-7.90 (m, 1 H) 7.91-7.93 (m, 1 H).

Paso 42.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



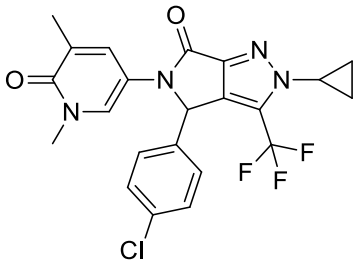
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 41.3) y 5-amino- 3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2). t_R: 4.65 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc).

Paso 42.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



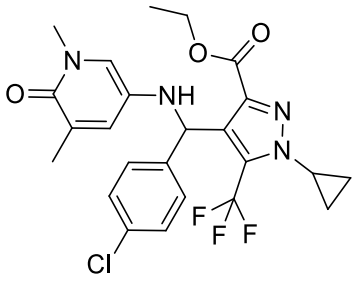
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 42.1). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 / 437 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 / 435 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



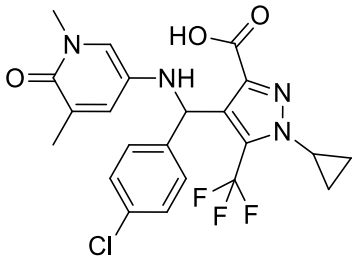
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 43.2) a temperatura ambiente durante 30 minutos t_R 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% amoniaco); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.21 (m, 2 H) 1.21-1.37 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.87 – 3.97 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.29 – 7.39 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 43.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopripil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



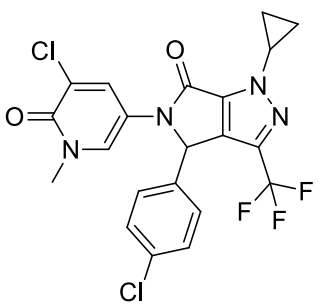
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 4 dias. t_R: 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 43.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico



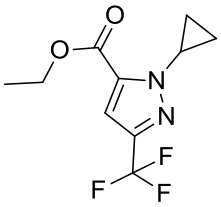
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 43,1). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



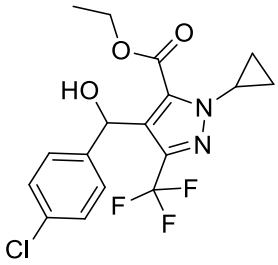
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (Paso 44.4). t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2 /5%MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.17 (m, 2 H) 1.27-1.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.89-4.09 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25-7.42 (m, 4 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 44.1: 1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



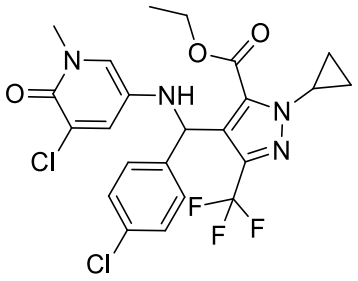
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 9:1). t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 44.2: 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 usando 1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 44.1) y 4-clorobenzaldehído. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (hexano/15% EtOAc).

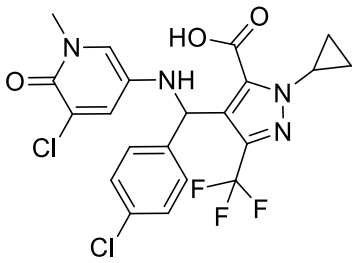
Paso 44.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

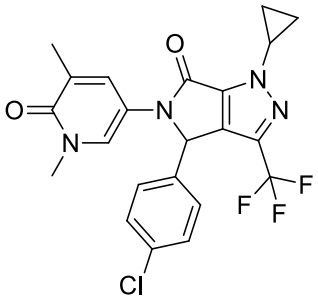
(Paso 44.2) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 60 h. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 ($EtOAc/CH_2Cl_2$ 1:1).

Paso 44.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílato



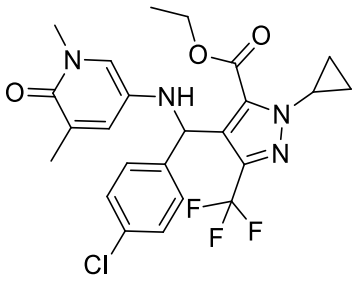
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 44.3). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



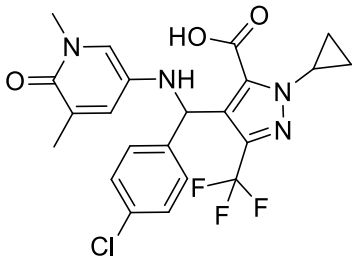
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 45.2). t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2/5%MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.17 (m, 2 H) 1.27-1.40 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.95-4.05 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 7.21-7.40 (m, 5 H) 7.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 45.1: 4-((4-clorofenil) ((1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il) amino) metil)-1-ciclopripil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



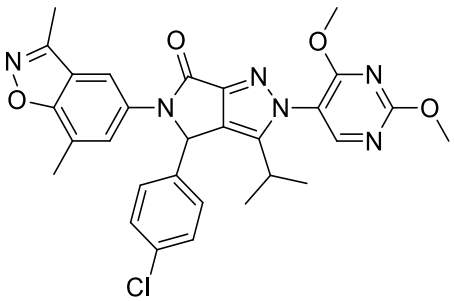
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 44.2) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 40 h. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Paso 45.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



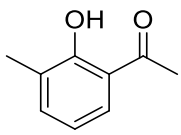
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 45.1). t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 / 483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico(Paso 46.13). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.61-2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.69 (s, 1 H) 7.33-7.42 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

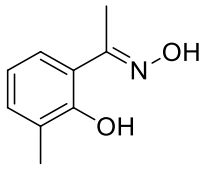
Paso 46.1: 1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona



A una solución incolora de ácido 3-metil-salicílico (1 g, 6.57 mmol) en Et_2O (50 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C se añadió por goteo metil-litio 1.6 M en Et_2O (12.32 ml,

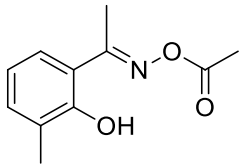
19.72 mmol) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se dejó calentar y agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla agitada de 100 g de hielo y HCl 4N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ al 10% y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (920 mg, 5.94 mmol, rendimiento 90%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481/483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479/501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexano/EtOAc 3:1).

Paso 46.2: Oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil)etanona



1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (Etapa 46.1) (900 mg, 5.87 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió NaOAc (771 mg, 9.40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (612 mg, 8.81 mmoles) sucesivamente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (964 mg, 5,25 mmol, rendimiento 89%) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 166 $[M+H]^+$, ESI-MS: 164 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

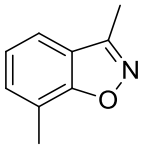
Paso 46.3: O-acetil oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil)etanona



Se añadió oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (paso 46.2) (5.5 g, 30 mmol) en Ac_2O (48.1 ml, 509 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La reacción se concentró aún de volumen de 10 ml bajo presión reducida; la suspensión resultante se diluyó con agua fría y se agitó a temperatura ambiente hasta que ocurrió un precipitado fino. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto del título (6.03 g, 28.8 mmol, rendimiento 96%) como un sólido

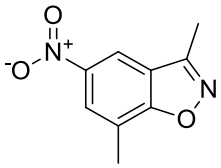
incoloro. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$; R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.4: 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol



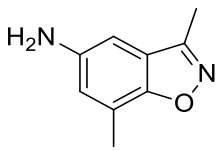
Se disolvió O-acetil oxima de (E)-1-(2-hidroxi-3-metilfenil) etanona (Paso 46.3) (6.0 g, 29.0 mmol) en piridina (60 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 130 °C durante 40 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 0-50% EtOAc) para proporcionar el producto del título (3.62 g, 23.12 mmol, rendimiento 80%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 148 $[M+H]^+$; R_f = 0.56 (hexano/EtOAc 3:1).

Paso 46.5: 3,7-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol



Se disolvió 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol (paso 46.4) (2 g, 12.77 mmol) se disolvió en H_2SO_4 (5 ml), se enfrió y se agitó a 0 °C. Se añadió HNO_3 (0.878 ml, 12.77 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido amarillo resultante se trituró con Et_2O, se separó mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó para proporcionar el producto del título (1.86 g, 9.29 mmol, rendimiento 73%) como un sólido amarillo. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$.

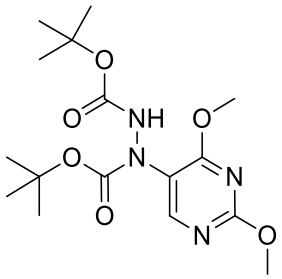
Paso 46.6: 3,7-metilbenzo [d] isoxazol-5-amina



A una suspensión de 3,7-dimetil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 46.5) (50 mg, 0,260

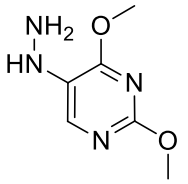
mmol) en ácido acético (1.5 ml) se añadió por goteo una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (176 mg, 0.81 mmol) en HCl concentrado (0.16 ml, 10.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una solución de NaOH 4 N frío y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 0-55%) para proporcionar el producto del título (25 mg, 0.153 mmol, rendimiento 59%) como un sólido de color beige. t_R: 0.57 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$; R_f = 0.23 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.7: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



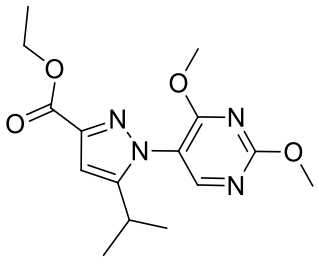
A una solución agitada de 5-bromo-2 ,4-dimetoxipirimidina (400 g, 1.826 mol) en THF anhidro (3 L) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 ºC se añadió por goteo TurboGrignard (1.821L, 2.367 moles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C hasta que cesó la exoterma luego, se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió por goteo una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo en THF anhidro (1 L) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada. de NH_4Cl (2 L), se diluyó con EtOAc (2 l) y agua (2 L) y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 L), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante se disolvió en hexano (3 L) y la suspensión se agitó a 0 ºC durante 3 h, se separó mediante filtración y se secó para proporcionar un primer lote de cristales de color blanco. Elagua madre se concentró bajo presión reducida y se purificó, para proporcionar un segundo lote de cristales de color blanco. Los dos lotes se combinaron para proporcionar el producto del título (507 g, 1.369 moles, rendimiento 75%) como cristales blancos. t_R: 1.03 min (LC-MS 1); ESI-MS: 371 $[M+H]^+$, ESI-MS: 369 $[M-H]^-$ (LC-MS 1).

Paso 46.8: 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina



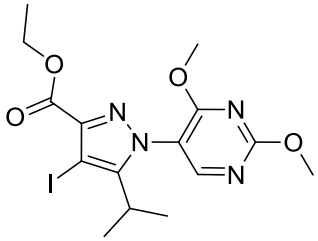
Se disolvió 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (Paso 46.7) (453 g, 1.223 moles) se disolvió en MeOH (2.5 L) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 4 N en dioxano (2.5 L, 10 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió NH_3 4N (2 L), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Se añaidió CH_2Cl_2 (2 L), la suspensión se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se agitó con Et_2O (2 l) a 0 ºC durante 30 min. La suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (150 g, 864 mmol, rendimiento 70%) en forma de sólido de color beige. t_R: 0.32 min (LC-MS 1); ESI-MS: 171 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.9: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



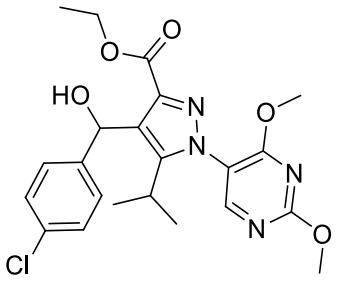
Se disolvió 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (Paso 46.8) (140 g, 823 mmoles) en tolueno (3 L) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadio por goteo etil-2 ,4-dioxo-5-metilhexanoato (230 g, 1.234 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La solución de color pardo se inactivó con solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ (2 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se agitó en hexano (1 L) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (193 g, 596 mmol, rendimiento 72%) como cristales blancos. t_R: 1.01 min (LC-MS 1); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.10: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



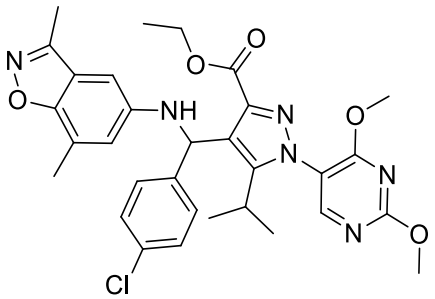
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 46.9) a 80 °C durante 6 hr. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / EtOAc al 0-100%) proporcionó el producto del título como cristales blancos. t_R: 1.14 min (LC-MS 1); ESI-MS: 4477 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso 46.11: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



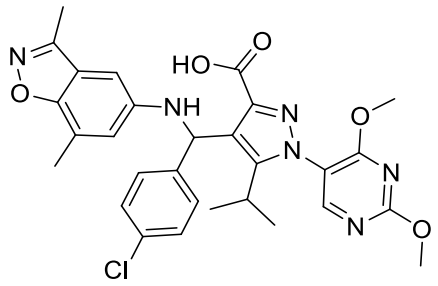
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.10) a-20 °C durante 1 hora. t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexanoEtOAc 1:1).

Paso 46.2: 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato



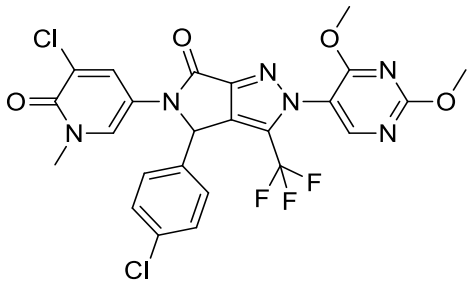
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato (Paso 46.11) (500 mg, 1.085 mmol) y trietilamina (0.756 ml, 5.42 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a 0 ºC se añadió Ms_2O (378 mg, 2.170 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hr a esta temperatura. Se añadió 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-amina (Paso 46.6) (194 mg, 1,193 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa de NaH_2PO_4 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-100%) para proporcionar el producto del título (460 mg, 0.684 mmol, rendimiento 63 %) como un sólido amorfo blanco. t_R: 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.13: Ácido 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



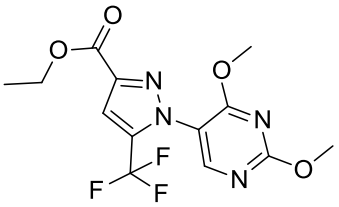
A una solución agitada de 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetooxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.12) (455 mg, 0.677 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a 0 ºC se añadió por goteo NaOH 4M (2.54 ml, 10.15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se acidificó con HCl 4 N y se eliminó MeOH bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (450 mg, 0.663 mmol, rendimiento 98%) como un sólido amorfo de color beige. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$, ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



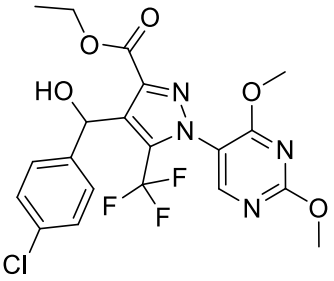
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 47.4) a temperatura ambiente durante 1 hora t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (amoniaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% amoniaco); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.43 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.24-7.46 (m, 4 H) 7.86-8.01 (m, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

Paso 47.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



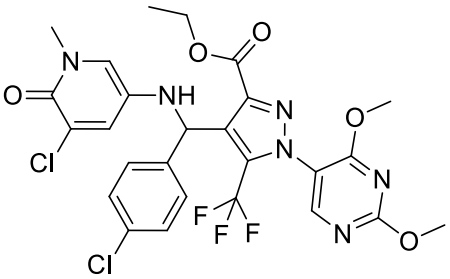
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 5,5,5-trifluoro-2 ,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 hr . El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc al 30%). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 347 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexano/30%EtOAc).

Paso 47.2: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



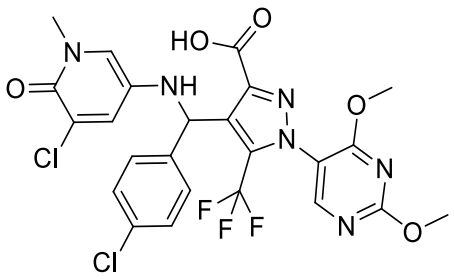
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 47.1). El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (hexano/EtOAc al 35%). t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (hexano/35%EtOAc).

Paso 47.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



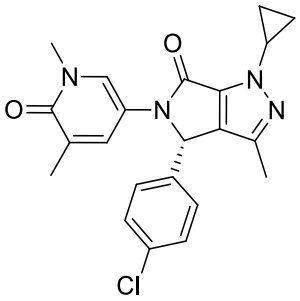
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.3 utilizando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il))-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.2) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/CH_2Cl_2). t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (50%EtOAc/CH_2Cl_2).

Paso 47.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxíliato



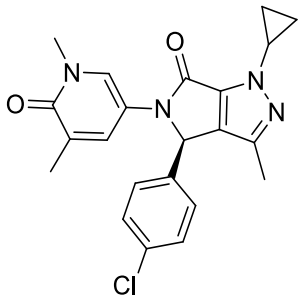
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.3). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 597 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 48: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



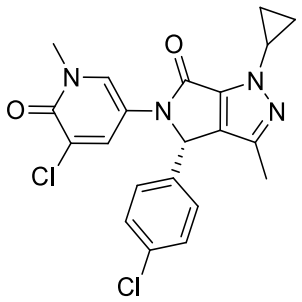
El compuesto del título (26 mg, 0.064 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidroporrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



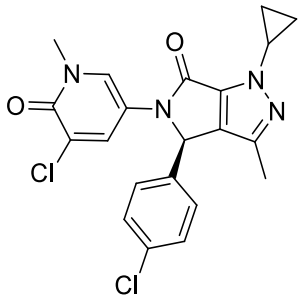
El compuesto del título (20 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 29,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidroporrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 50: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



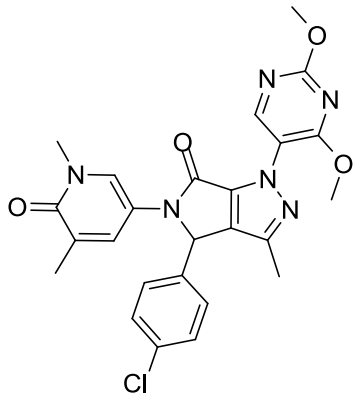
El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 33,3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 20%-30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



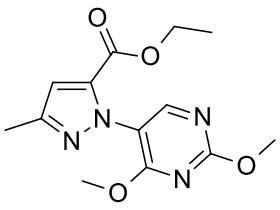
El compuesto del título (17 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 30%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 20%-30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml / min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



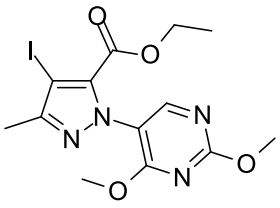
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 52.4). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.11 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.27-7.32 (m, 2 H) 7.34-7.41 (m, 3 H) 7.69-7.71 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Paso 52.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



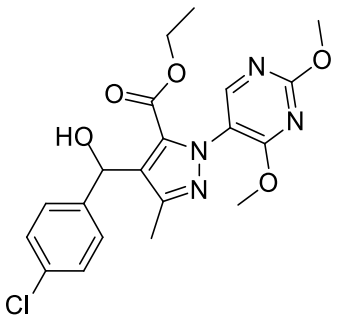
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4-dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr . El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-60%). t_R: 4.26 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.5 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.2: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

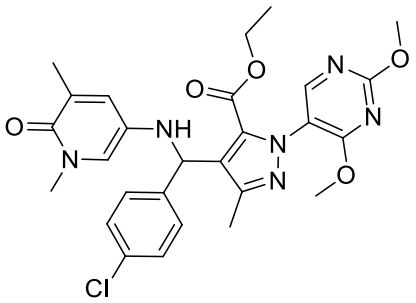
Paso 52.3: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (Etapa 52.2) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 5.02 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min

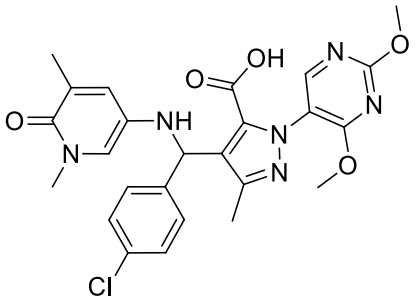
(LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.4: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



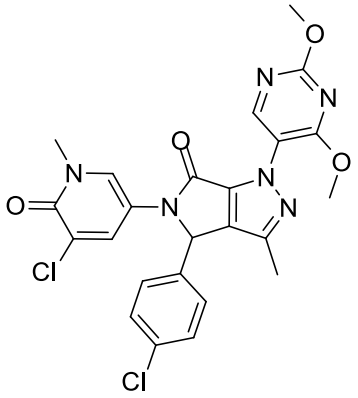
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-metoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 52.5: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



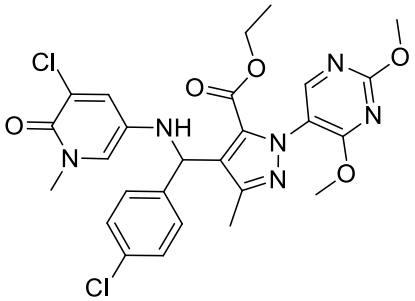
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 52.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0,82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



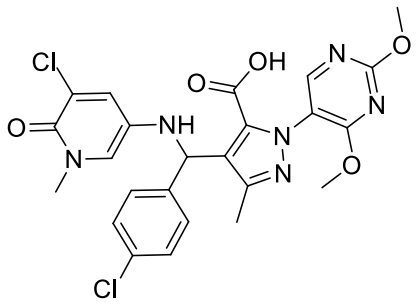
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 52.4). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.30-7.36 (m, 2 H) 7.38-7.44 (m, 2 H) 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Paso 53.1: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



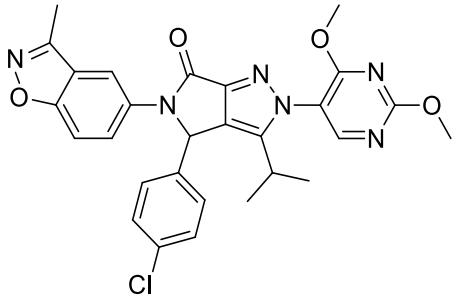
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.89 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc).

Paso 53.2: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



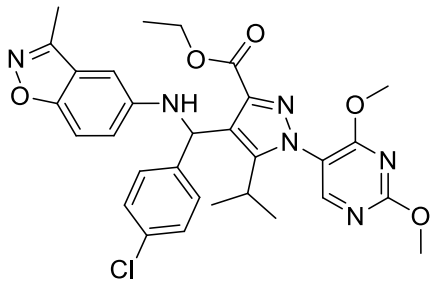
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Paso 53.1). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



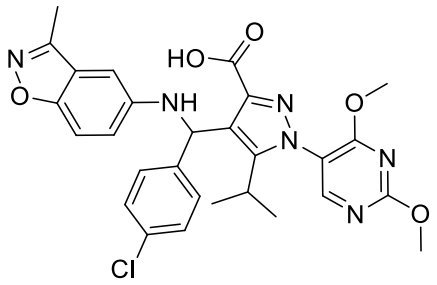
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico(Paso 54.2). t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.61-2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.71 (s,
1 H) 7.31-7.42 (m, 4 H) 7.67 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 7.80 (dd, *J*=8.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H).

Paso 54.1: 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



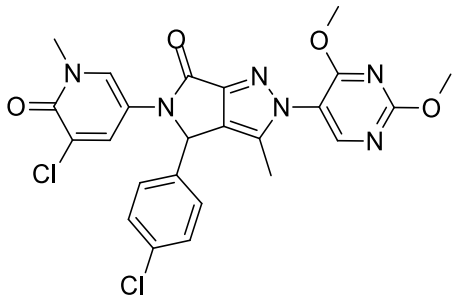
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.12 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato (Step 46.11) y 3-metil-5-nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.3). t_R: 1.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 54.2: Ácido 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 utilizando 4-((4-clorofenil)((3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 54.1). t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563 $[M+H]^+$; ESI-MS: 561 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

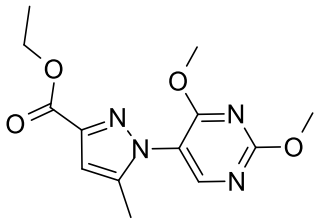
Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1

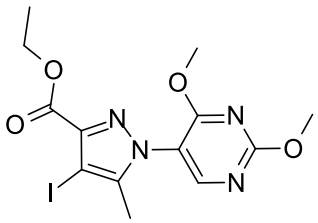
utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 55.5). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 4 H) 7.93 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

Paso 55.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



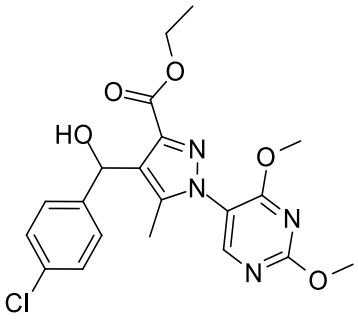
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4-dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr . La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-60%) proporcionó el producto del título. t_R: 3.98 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,36 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.2: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



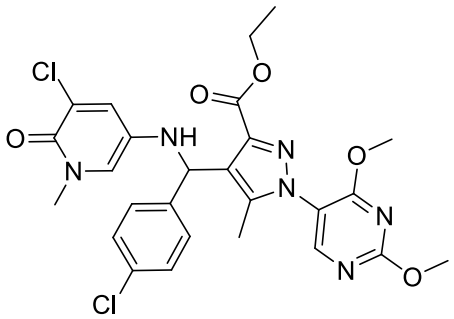
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.3: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



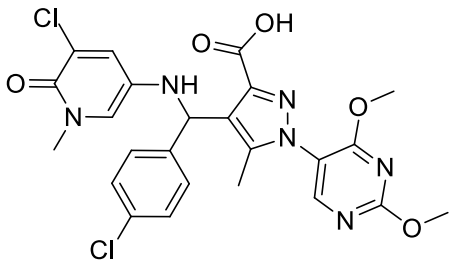
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (Etapa 55.2) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 4.92 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (Hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.4: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



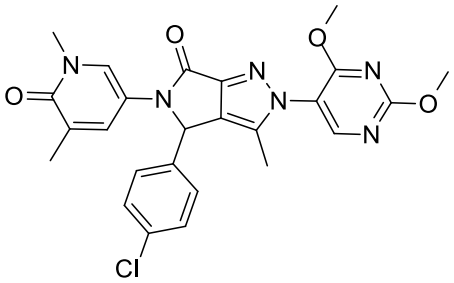
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2 (1H)-ona (paso 5.2). t_R: 4.76 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Paso 55.5: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



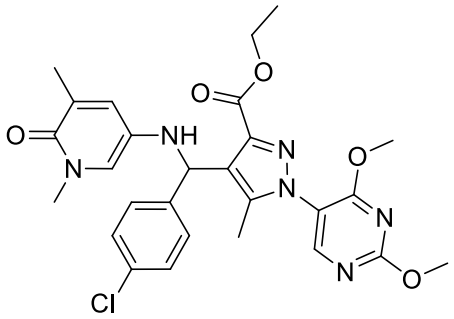
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.4). t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



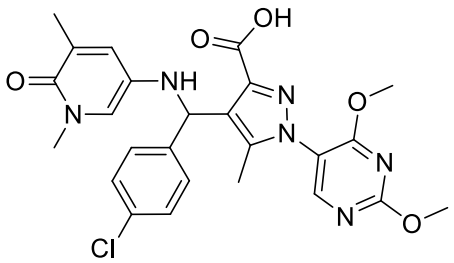
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-3-carboxilico (paso 56,2). t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88-1.95 (m, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26-7.33 (m, 2 H) 7.35-7.44 (m, 3 H) 7.75 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H).

Paso 56.1: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



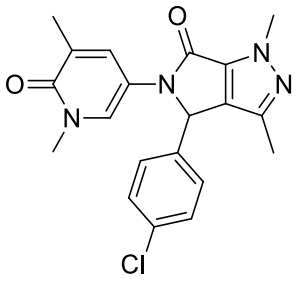
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2,4-metoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 56,2: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



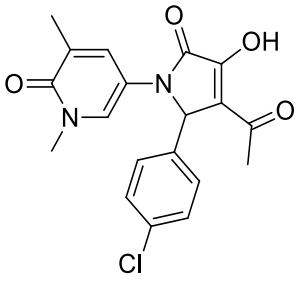
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 56.1). t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525 $[M+H]^+$, ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (500 mg, 1.341 mmol) en tolueno (5 ml) y EtOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.353 ml, 6.71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con AcOH (10 ml), se calentó y se agitó a 100 °C durante 1 h, se concentró bajo presión reducida y se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et_2O proporcionó el producto del título (191 mg, 0.499 mmol, rendimiento 37%) como un sólido blanco. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83-1.97 (m, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 3 H) 7.69 (d, J=2.7, Hz, 1 H).

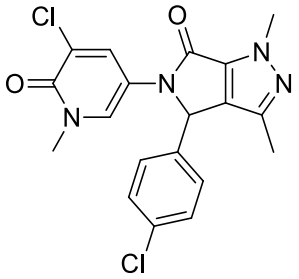
Paso 5.71: 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



Un matraz de fondo redondo se cargó 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) (3 g, 21.71 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (2.348 g, 16.70 mmol) y 2,4 –dioxovalerato de etilo (3.17 g, 20.04 mmol) en AcOH (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó y agitó a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se desechó y la fase se acuosa se ajustó a pH 1-2, se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

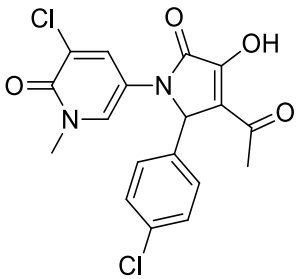
Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (3.82 g, 8.71 mmol, rendimiento 52%) como un sólido negro. t_R: 3.54 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (300 mg, 0.763 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.201 ml, 3.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et_2O/CH_2Cl_2 (9:1) proporcionó el producto del título (60 mg, 0.149 mmol, rendimiento 20%) como un sólido blanco. t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

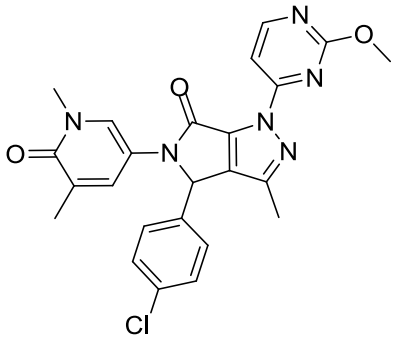
Paso 58.1: 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1

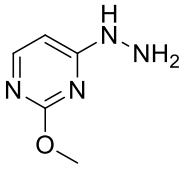
usando 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2 (1H)-ona (Paso 5.2), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo en 120 °C durante 1 hora. t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 / 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



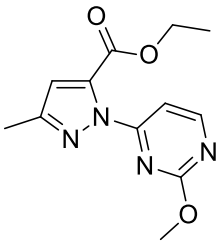
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (paso 59.2). La purificación mediante SFC preparativa quiral (sílice, gradiente de 20%-25% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 5 H) 7.69-7.76 (m, 2 H) 8.64-8.70 (m, 1 H).

Paso 59.1: 4-hidrazinil-2-dimetoxipirimidina



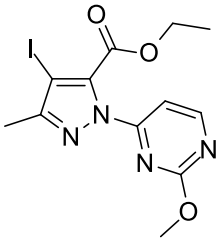
A una solución agitada de 4-cloro-2-metoxipirimidina (5.7 g, 39.4 mmoles) en EtOH (100 ml) bajo Ar se añadió hidrato de hidrazina (3.83 ml, 79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/1-5% / NH_3 al 1%) para proporcionar el producto del título (4.40 g, 31.4 mmol, rendimiento 80%) como un solído blanco. ESI-MS: 141 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 59,2: 1-(2-dimetoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



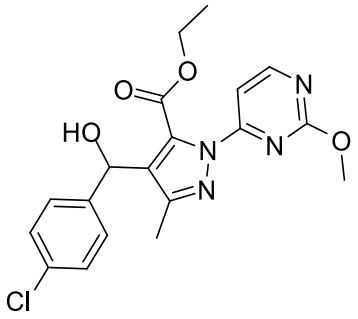
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-hidrazinilo-2-metoxipirimidina (Paso 59.1). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 263 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.3: 4-yodo-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



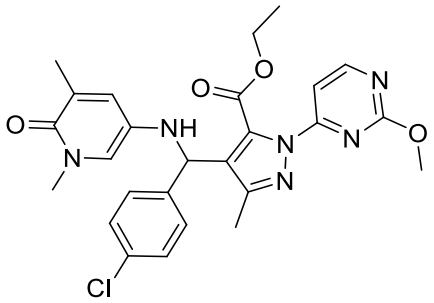
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (etapa 59.2) a 85 ºC durante 18 h. 5.27 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.81 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.4: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



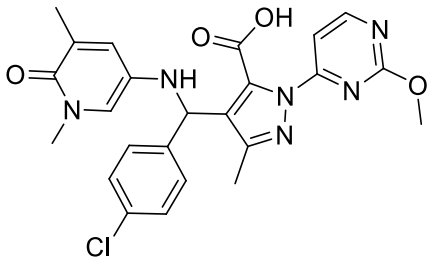
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4-yodo-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Etapa 59.3) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 60 min. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.5: 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



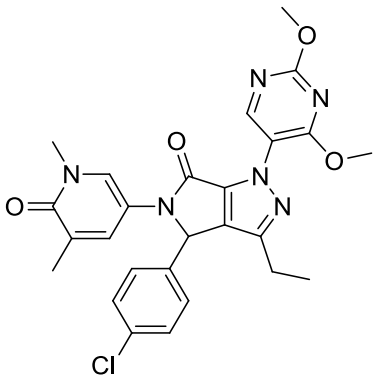
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil) (hidroxi) metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol- 5-carboxilato de etilo (paso 59.4) y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 523 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 59.6: Ácido 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



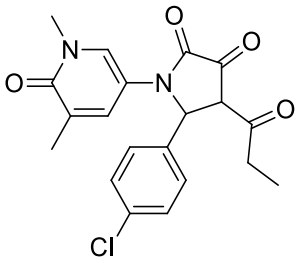
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)((1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)metil)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (paso 59.5) durante 2 horas a temperatura ambiente t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$, ESI-MS: 491 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución de hidrocloruro de 5-hidrazinil-2 ,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) (413 mg, 2 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOAc (123 mg, 1.5 mmoles), ácido sulfámico (99 mg, 1 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (204 mg , 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a 100 °C en el MW. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido mediante HPLC preparativa para proporcionar, tras la cristalización a partir de THF/Et_2O, el producto del título (68 mg, 0.124 mmol, rendimiento 25%) como un sólido. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, J= 7.8 Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 2.36 (m, 1H) 2.44 (m, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.24 (m, 1H) 7.34 (m, 2H) 7.37-7.45 (m, 3H) 7.72 (s, 1H) 8.59 (s, 1H).

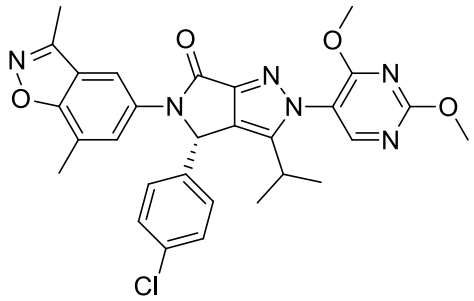
Paso 60.1: 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-clorobenzaldehído y de 2,4-dioxohexanoato de etilo a reflujo durante 7 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexane/CH_2Cl_2/MeOH 40:60:10 a 0:60:10). t_R: 0.82 min (LC-MS

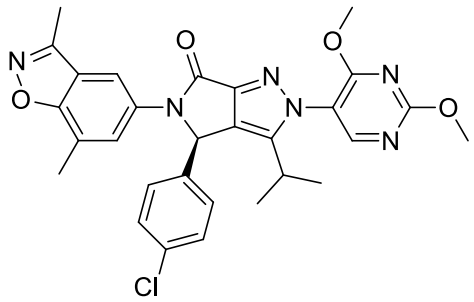
2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 61: (S)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (153 mg, 0.271 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.5%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml / min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

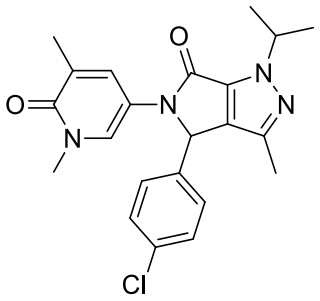
Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (159 mg, 0.282 mmol, rendimiento del 49%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.6%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml / min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

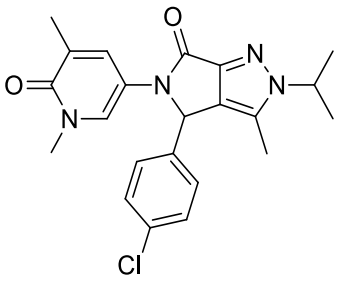
Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-

4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 6-11% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43-1.54 (m, 6 H) 1.93 (s, 6 H) 3.36 (s, 3 H) 4.66-4.80 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.34-7.42 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

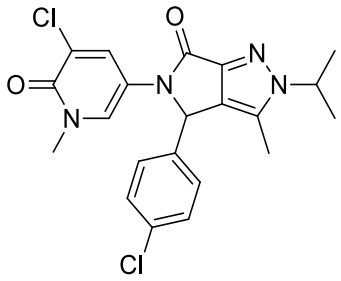
Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina.
El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 16-21% en 6 min_total 11 min). t_R:
4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.45 (m, 6 H) 1.92 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H)

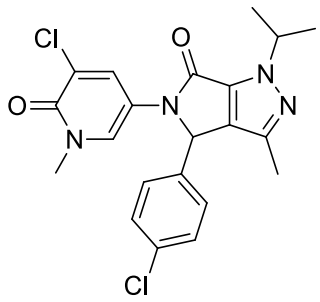
3.36 (s, 3 H) 4.52-4.62 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 17-22% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 6 H) 2.07 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 4.52-4.62 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 2 H) 7.87-7.90 (m, 1 H) 7.90-7.93 (m, 1 H).

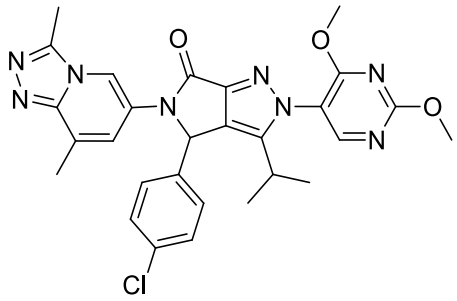
Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metolpiridin-2(1H)-ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina.t_R: 4,69 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431 / 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45-1.57 (m, 6 H) 1.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 4.67-4.79 (m, 1 H) 6.11 (s,

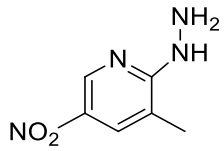
1 H) 7.28 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



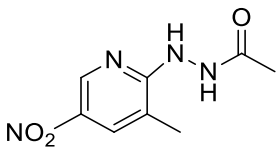
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 67.6) en una mezcla de CH_2Cl_2/DMF 20:1 durante 30 min a temperatura ambiente. La purificación mediante SFC preparativa aquiral (dietil-amino, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 10:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.49 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.66 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.65 (s,1 H) 7.22-7.68 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Paso 67.1: 2-hidrazinil-3-metil-5-nitropiridina



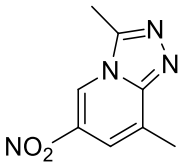
A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (35 g, 200 mmol) en EtOH (400 ml) se añadió hidrato de hidrazina (30.0 g, 600 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con H_2O fría y Et_2O y se secó a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (25.40 g, 113 mmol, 98%) como un sólido de color amarillo. t_R: 0.43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$; ESI-MS: 167 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 67.2: N'-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)acetohidrazida



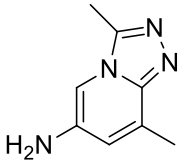
A una suspensión de 2-hidrazinilo-3-metil-5-nitropiridina (Paso 67.1) (33.2 g, 198 mmol) en dioxano (175 ml) se añadió Ac_2O (20.5 ml, 217 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y Et_2O, y se secó bajo presión reducida a 50 ºC para proporcionar el producto del título (41.5 g, 198 mmol, rendimiento del 99.5%) en forma de sólido de color beige claro. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 211 $[M+H]^+$; ESI-MS: 209 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 67,3: 3,8-dimetil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



A una suspensión de N'-(3-metil-5-nitropiridin-2-il) acetohidrazida (Paso 67.2) (41.5 g, 198 mmol) en dioxano (180 ml) se añadió AcOH (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente y la cristalización se facilitó mediante la adición de Et_2O (700 ml) durante un período de 3 horas. Después de agitar la suspensión durante 3 horas a 0 °C, se recolectaron los cristales, se lavaron con Et_2O y se secaron para proporcionar el producto del título (23.4 g, 119 mmol, rendimiento 60%) como un sólido de color amarillo claro. t_R: 0.51 min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0.35; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (s, 3H) 2.80 (s, 3H) 7.87 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H) 9.45 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H).

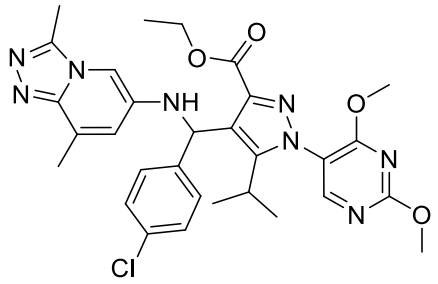
Paso 67.4: 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina



Una suspensión de 3,8-dimetil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (Paso 67.3) (14. g, 71. mmol) y Pd al 10% / C (2.5 g, 25. mmoles) en MeOH (300 ml) se agitó durante 5 horas bajo 4

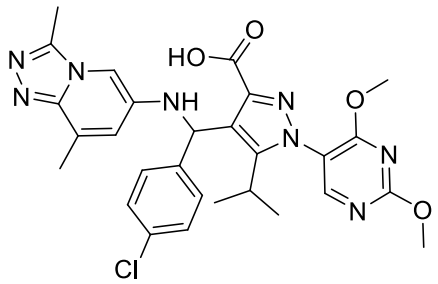
bar de atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió más Pd al 10% / C y la mezcla de reacción se agitó1 hora más en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / (CH_2Cl_2-MeOH 19:1) 50-100% (CH_2Cl_2-MeOH 19:1)) para proporcionar el producto del título como sólido amarillo. t_R: 0.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) R_f = 0.26; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 5.05 (br. s, 2H) 6.75 (br. s, 1H) 7.18 (br. s, 1H).

Paso 67.5: 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.11) y 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) durante la noche a temperatura ambiente. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

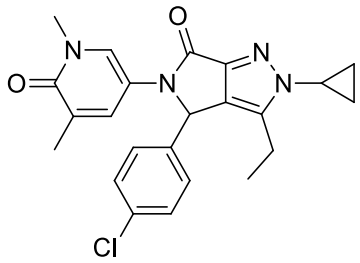
Paso 67.6: Ácido 4-((4-clorofenil)((3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 usando 4-((4-clorofenil) ((3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-il) amino) metil)-1- (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 67.6). t_R: 0.93 min

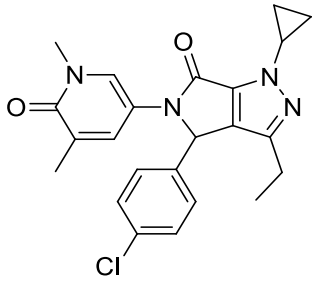
(LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$; ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



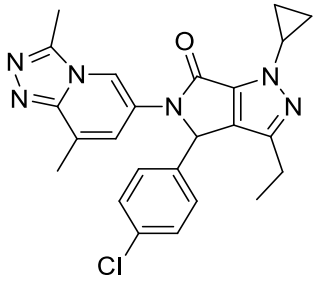
A una solución de 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (300 mg, 0.698 mmol) en EtOH (1.5 ml) se añadió hidrocloruro de ciclopropilhidrazina (99 mg, 0.907 mmol) y trietilamina (0.126 ml, 0.907 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 0.5 horas a 70 °C y durante 0.5 h a 90 °C. El ácido sulfámico (102 mg, 1.047 mmol) y AcOH (1.5 ml) se añadieron a la mezcla y la reacción se sometió a irradiación en MW durante 2 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano / EtOAc / MeOH (20:80:8 a 10:1). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 12-17% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título (16 mg, 0.037 mmol, rendimiento del 5%) como un sólido amarillo. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.03-1.24 (m, 4 H) 1.94 (s, 3 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 2.66-2.81 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.66-3.75 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



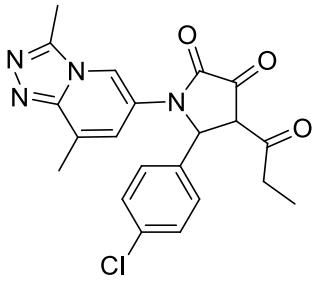
El compuesto se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (paso 60.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 7-12% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma de color amarillo. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.04 (dd, *J*=7.2, 1.7 Hz, 2 H) 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.21-2.31 (m, 1 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.82 (dt, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



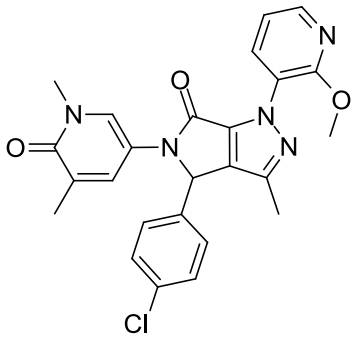
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (4-etil-piridina, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma incolora. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.03-1.11 (m, 2 H) 1.21-1.32 (m, 2 H) 2.29 (dt, *J*=15.0, 7.6 Hz, 1 H) 2.38 (dt, *J*=15.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (tt, *J*=7.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.28-7.42 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Paso 70.1: 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona



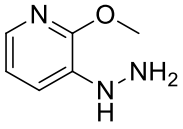
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 mediante 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxohexanoato de etilo a 110 °C durante 4 h. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$, ESI-MS: 409 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



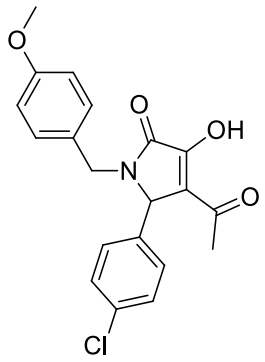
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4) y 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 23.2) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 22-27% en 6 min total 11 min). t_R: 4.34 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 71.1: 3-hidrazinil-2-metoxipiridina



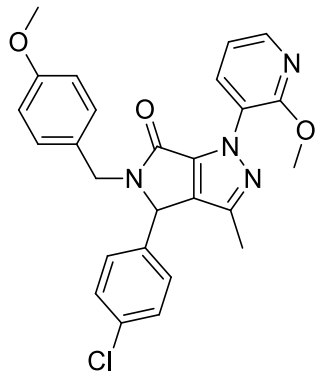
A una solución agitada de 3-amino-2-metoxipiridina (5 g, 40.3 mmol) en HCl 6 N (80 ml) se añadió por goteo una solución de $NaNO_2$ (2.78 g, 40.3 mmol) en agua (50 ml) a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, se añadió por goteo una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (22.72 g, 101 mmol) en HCl 6 N (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 10-11 con una solución de KOH al 40% en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (4.97 g, 33.9 mmol, rendimiento 84%) como aceite rojo. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 140 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 71.2: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 4-metoxibencilamina, 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo a 120 °C durante 3 h. El producto del título se precipitó a temperatura ambiente. t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 372 $[M+H]^+$, ESI-MS: 370 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

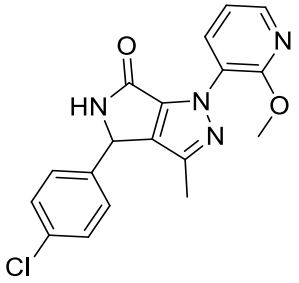
Paso 71.3: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (Paso 71.2) y

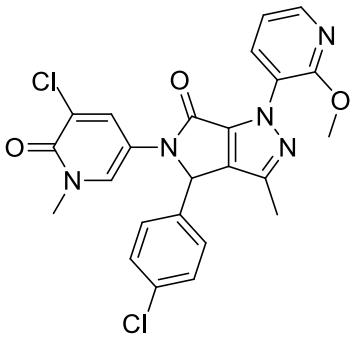
3-hidrazinilo-2-metoxipiridina (paso 71.1). t_R: 5.79 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 71,4: 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (paso 71.3) (2.8 g, 5.90 mmol) en CH_3CN (80 ml) y H_2O (20 ml) se añadió CAN (9.70 g, 17.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-2.5%). El residuo se trituró en CH_2Cl_2 para proporcionar el producto del título (1.06 g, 2.93 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R: 4,36 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

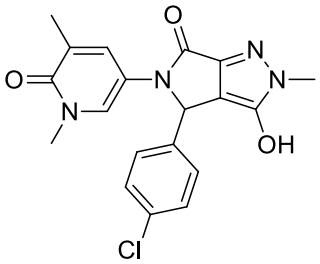
Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (250 mg, 0.636 mmol) y TEA (0.115 ml,

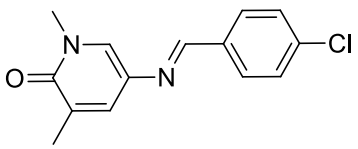
0.827 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió 3-hidrazinilo-2-metoxipiridina (paso 71.1) (115 mg, 0.827 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 90 °C. Se añadió ácido sulfámico (93 mg, 0.954 mmol) y AcOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El residuo se purificó adicionalmente mediante SFC (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min_total 11 min) y se trituró en hexano/Et_2O (2:1) para proporcionar el producto del título (13 mg, 0.026 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco. t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.32-7.37 (m, 2 H) 7.40-7.45 (m, 2 H) 7.88-7.96 (m, 3 H) 8.28-8.33 (m, 1 H).

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 57 usando 2-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4, 5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (paso 73.2) y hidracina de metilo a reflujo durante 32 h. t_R: 0.68 min (LC-MS 2); ESI-MS: 385 $[M+H]^+$, ESI-MS: 383 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (CH_2Cl_2/7.5%MeOH/1%AcOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.44 (m, 3 H) 5.62 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.17-7.34 (m, 3 H) 7.60 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

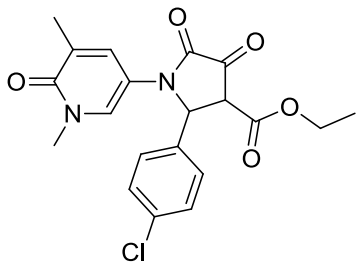
Paso 73.1: (E)-5-((4-clorobencilideno) amino)-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona



A una solución agitada de 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2) (5.2 g, 376

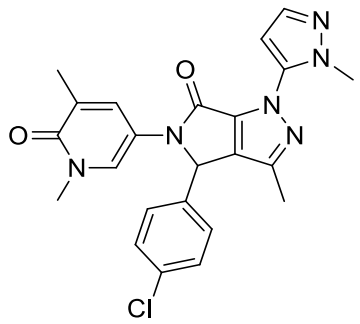
mmoles) en EtOH (100 ml) se añadieron 4-cloro-benzaldehído (5.04 g, 35.8 mmoles) y AcOH (0.410 ml, 7.17 mmol). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y la mezcla cruda resultante se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (7.6 g, 29.2 mmol) como sólido de color beige. t_R: 0.92 min (LC-MS 2).

Paso 73,2: 2-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de (E)-5-((4-clorobenciliden) amino)-1,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 73.1) (4 g, 15.34 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió sal de sodio de oxalacetato de dietilo (6.45 g, 30.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 y agua y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (4.42 g, 8.34 mmol, rendimiento 54%) como un sólido de color beige. t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$, ESI-MS: 401 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

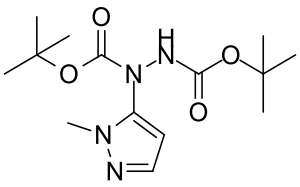
Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58

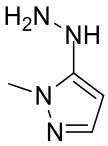
utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.33-7.47 (m, 5 H) 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 74.1: 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 utilizando 1-metil-5-bromopirazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-30%). t_R: 4.46 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (Hexano/EtOAc 1:1).

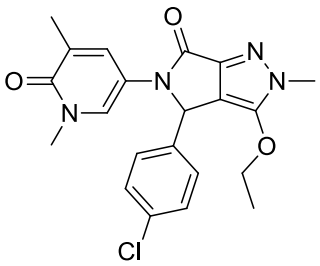
Paso 74.2: 5-hidrazinil-1-metil-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (paso 74.1). ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

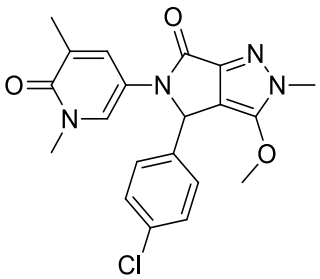
Ejemplo 75: VACIO

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



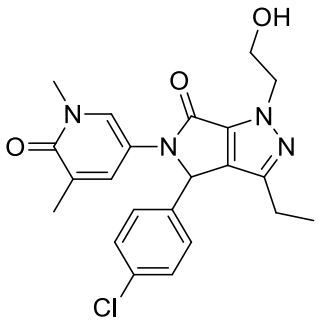
Se añadió NaH (19.19 mg, 0.48 mmol) a una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 73) (142 mg, 0.369 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodoetano (0.036 ml, 0.443 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% ammonia/7.5% MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, el producto del título (77 mg, 0.186 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (1% amoniaco/7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.60-3.77 (m, 4 H) 3.89-4.03 (m, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.30-7.44 (m, 3 H) 7.66 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



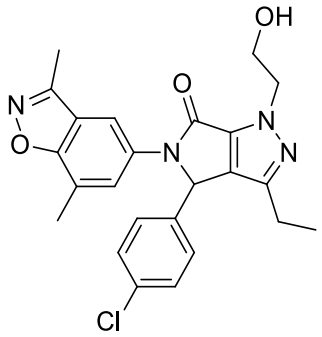
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 76 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 73) y yoduro de metilo t_R. 0,86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1% amoniaco7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.19-7.42 (m, 5 H) 7.64 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



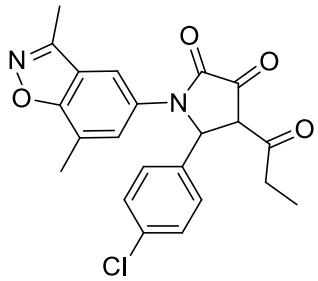
A una solución de 2-hidraziniletanol (76 mg, 1.0 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 70 °C y durante 0.5 horas a 90 °C en el MW. El volumen de MeOH se redujo a 1 ml y se añadió AcOH (2 ml) y ácido sulfámico (97 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 110 °C en el MW. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó con solución de K_2CO_3 al 20% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) luego se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 15-20% en 6 min_total 11 min) para proporcionar el producto del título (97 mg, 0.225 mmol, rendimiento 45%) como una espuma incolora. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.25-2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.44 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H) 3.95-4.05 (m, 2 H) 4.43 (dd, *J*=5.6, 3.7 Hz, 2 H) 5.50 (s, 1 H) 6.91-7.03 (m, 4 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H).

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



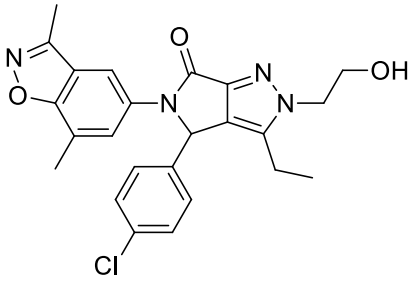
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 usando 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 79.1) y 2-hidraziniletanol. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 90:10:1 a 50:50:5 a 0:10:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 79.1: 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona



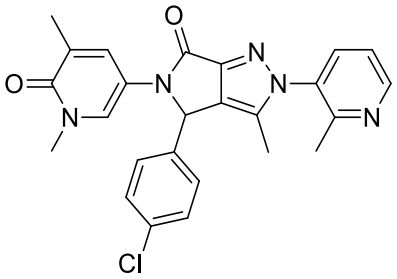
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 utilizando 3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-amina (Paso 46.6) a 110 °C durante 5 h. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexan0/CH_2Cl_2/MeOH 20:80:8 a 100:10) seguido por recristalización en EtOAc / hexano. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



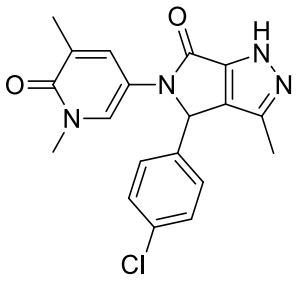
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 79 usando 5-(4-clorofenil)-1-(3,7-dimetilbenzo [d] isoxazol-5-il)-4-propionilpirrolidina-2 ,3-diona (Paso 9.1) y 2-hidraziniletanol t_R. 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



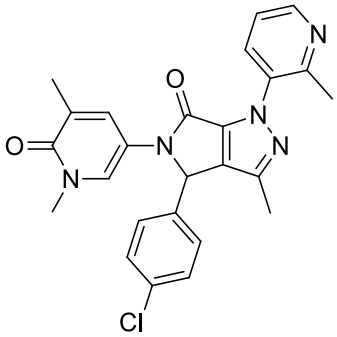
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiidin-3-i)-3-metil4,5-dihiropirolo[3,4-c]piazol-6(1H)-ona(Paso 81.1) (200 mg, 0.42 mmol) en CAN (4 ml) con tamices moleculares (4 g) en Ar se añadió ácido 2-metilpiridina-3-borónico (166 mg, 1.085 mmol), piridina (0.088 ml, 1.085 mmol) y cobre (II)acetato(148 mg, 0.813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 65 °C. Se añadió ácido 2-metilpiridina-3-borónico (1.485 g, 10.85 mmol) en porciones durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1,5-5%). seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min) y se trituró en hexano/Et_2O (1:1) para proporcionar el producto del título (11 mg, 0.024 mmol, rendimiento del 4%). t_R: 3.20 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.28-7.49 (m, 6 H) 7.77 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=7.8, 1.56 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).

Paso 81.1: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



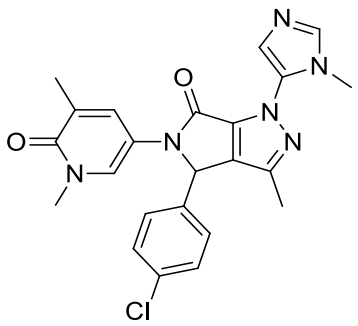
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1). t_R: 3.36 min (HPLC 1).

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



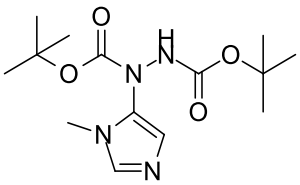
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 t_R: 3.37 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.30-7.46 (m, 6 H) 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



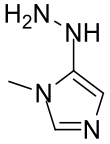
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) y 5-hidrazinil-1-metil-1H-imidazol (etapa 83.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 2-5%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 22-27% en 6 min_total 11 min) y trituración en Hex/Et_2O (1:1). t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 6.16 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.31-7.43 (m, 5 H) 7.69-7.75 (m, 2 H).

Paso 83.1: 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 usando 5-bromo-1-metilimidazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%). t_R: 3.29 min (HPLC 1); t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 313 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

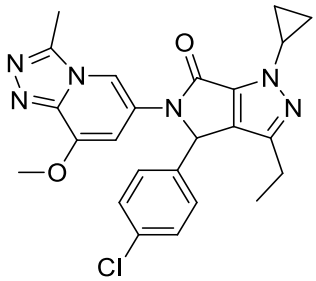
Paso 83.2: 5-hidrazinil-1-metil-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1-(1-metil-1H-imidazol-5-il) hidrazina-1 ,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (paso 83.1)

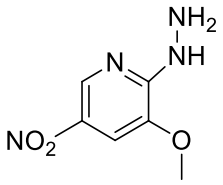
a temperatura ambiente durante 2 horas. ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



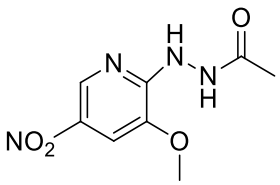
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina en MeOH. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 15-20% en 6 min_total 11 min). t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 84.1: 2-hidrazinil-3-metoxi-5-nitropiridina



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.1 utilizando 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina. t_R: 0.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 185.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

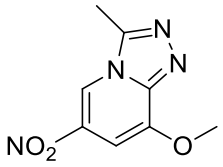
Paso 84.2: N'-(3-metoxi-5-nitropiridin-2-il)acetohidrazida



A una suspensión de 2-hidrazinilo-3-metoxi-5-nitropiridina (Paso 84.1) (20 g, 106 mmol) en dioxano (170 ml) se añadió a temperatura ambiente Ac_2O (13.1 ml, 138 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua

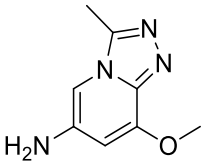
helada(700 ml) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y Et_2O, y se secó bajo presión reducida a 50 ºC para proporcionar el producto del título (23.3 g, 101 mmol, rendimiento 95%) como un sólido amarillo. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 227 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 225 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 84,3: 8-metoxi-3-metil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



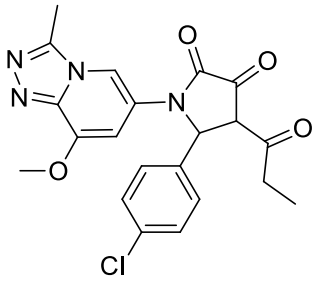
A una suspensión de N'-(3-metoxi-5-nitropiridin-2-il) acetohidrazida (Paso 84.2) (23.3 g, 84 mmoles) en CH_3CN (200 ml) se añadió DIEA (11.1 ml, 63.3 mmol) y por goteo $POCl_3$ (11.8 ml, 127 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas a 90 °C. La mezcla enfriada se añadió lentamente a agua (600 ml), se agitó durante 30 min antes de neutralizar la mezcla con $NaHCO_3$ sólido a pH 6.5. El producto se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH 6:1. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 50:50:5 a 0:50:5) seguido por recristalización en CH_2Cl_2/EtOAc/Et_2O. t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 209 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.29 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H) 9.25 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H).

Paso 84.4: 8-metoxi-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina



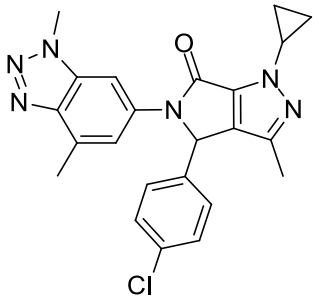
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.4 usando 8-metoxi-3-metil-6-nitro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (paso 84.3). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. TLC (CH_2Cl_2-MeOH 10:1) R_f = 0.16; t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.08 (s, 2H) 6.36 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H) 6.97 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H).

Paso 84.5: 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona



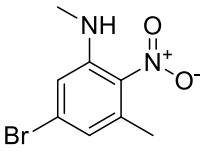
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 usando 8-metoxi-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (Paso 84.4) a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con NaOH 0.5 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0.1 N. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl 4N, se saturaron con NaCl y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 425 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



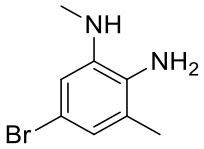
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y 6-bromo-1 ,4-dimetil-1H-benzo [d] [1,2,3] triazol (paso 85.3) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 11-16% en 6 min_total 11 min). t_R: 4.95 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.84 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 851: 5-bromo-N ,3-dimetil-2-nitroanilina



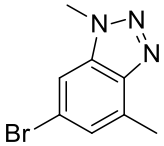
Un vial de MW se cargó con 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (500 mg, 2.137 mmol) y metilamina 2 M en THF (5 ml, 10.0 mmoles). El vial de MW se selló y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de MW durante 30 min a 100 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (520 mg, 2.122 mmol, rendimiento 99%) como un sólido amarillo. t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: sin ionización (LC-MS 2).

Paso 85.2: 5-bromo-N1 ,3-dimetilbenceno-1 ,2-diamina



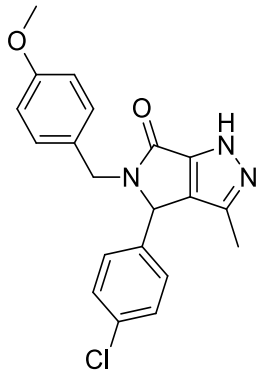
A una solución de 5-bromo-N ,3-dimetil-2-nitroanilina (paso 85.1) (2,7 g, 11.02 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió níquel Raney (189 mg, 2.203 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 10.56 mmol, rendimiento 96%) en forma de sólido blanco. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 214 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 85.3: 6-bromo-1 ,4-dimetil-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol



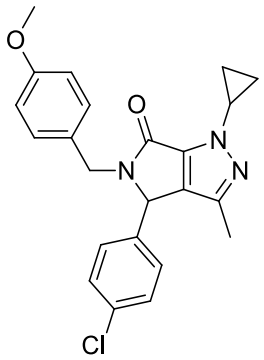
A una solución de 5-bromo-N1 ,3-dimetilbenceno-1 ,2-diamina (paso 85.2) (2,5 g, 11.62 mmol) en HCl cc (15 ml, 494 mmol) se enfrió a 0 ºC se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (0.962 g, 13.95 mmol) en agua (25 ml). La mezcla resultante se dejó calentar y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaOH hasta pH básico, se produjo un precipitado. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 9.95 mmol, rendimiento 86%) como un sólido de color beige. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 228 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 85.4: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo[3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (Paso 71.2) e hidrato de hidrazina a 100 °C durante 16 horas. t_R 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 368 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 366 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

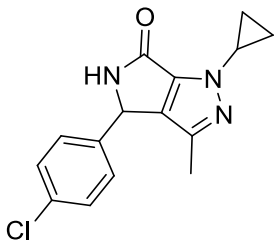
Paso 85.5: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.4) (8.76 g, 23.82 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (4.09 g, 47.6 mmol), (II) acetato de cobre (5.19 g, 28.6 mmoles), Na_2CO_3 (5.05 g, 47.6 mmol) y 2,2 '-bipiridina (3.72 g, 23.82 mmol) y la mezcla resultante se agitó 16 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 15-30%) para proporcionar el producto del título (3,27 g, 7.62 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo.

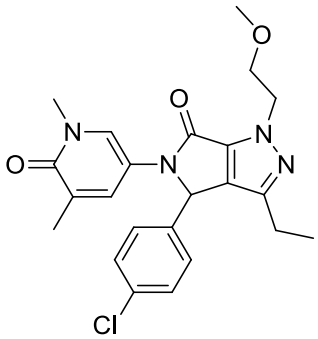
t_R: 5.77 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 85.6: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencol)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 85.5) bajo la radiación MW 140 °C durante 2 horas. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (Hexano/EtOAc 1:1).

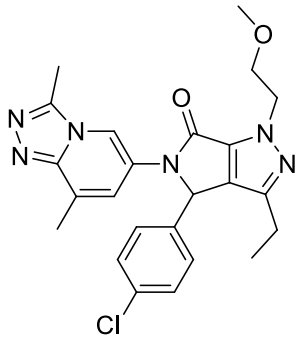
Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 5-(4-clorofenil)-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1 ,6-dihidropiridin-3-il)-4-propionilpirrolidina- 2,3-diona (Paso 60.1), 2-metoxietil)hidrazina. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido por SFC quiral preparativa (4-etil-piridina, gradiente de 8-13% en 6 min_total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.26-2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 4.35-4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.33-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

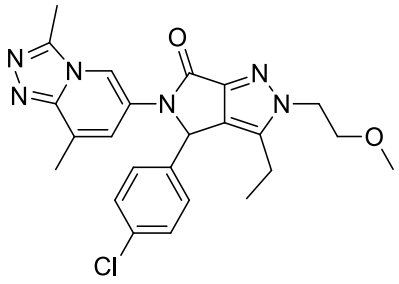
Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-

1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



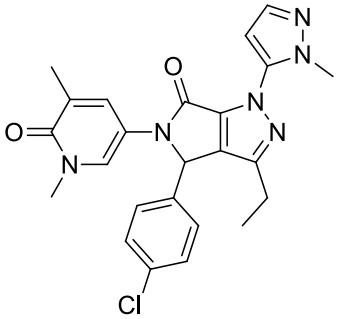
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 86 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1). t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2,23-2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 4.35-4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7,32-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



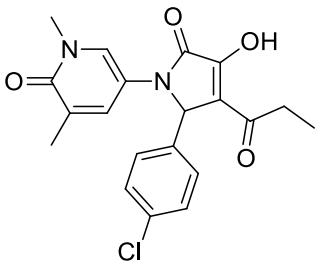
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 87 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1). t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



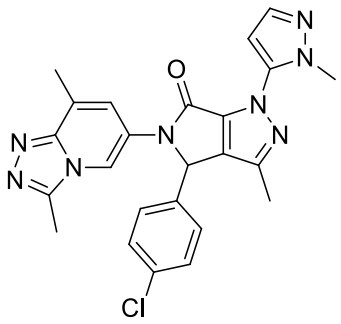
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 89.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 10-15% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et_2O. t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (1%amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35-2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.34-7.48 (m, 5 H) 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Paso 89.1: 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



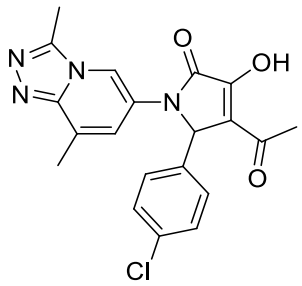
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (Paso 20.2) a 100 °C durante 2 horas. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.81-0.97 (m, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.59-2.88 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 5.81 (s, 1 H) 7.14-7.38 (m, 4 H) 7.44 (dd, J=2.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 11.97 (br. s., 1 H).

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



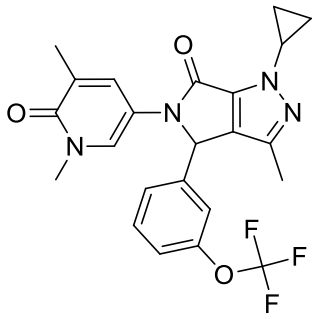
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% ammonia/7.5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (1% amoniaco/7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.58-6.68 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.45 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H).

Paso 90.1: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona



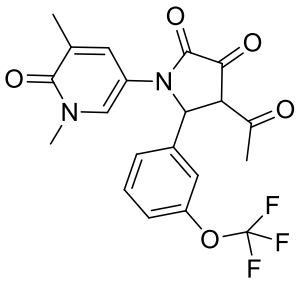
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 mediante 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxovalerato de etilo. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



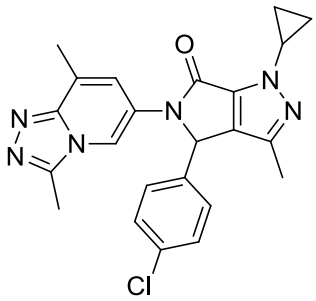
A una solución de 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 91.1) (50 mg, 0.118 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió hidrocloruro de ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) (25.7 mg, 0.237 mmol) y TEA (0.082 ml, 0.592 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 120 °C durante 2 horas. Se añadió AcOH para acidificar la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó medainte cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 / (CH_2Cl_2/MeOH 19:1 NH_3) 0-100%) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.021 mmol, rendimiento 18.1%) como una espuma amarilla. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 1.24 (br. s., 3 H) 1.93 (s, 6 H) 3.37-3.39 (m, 1 H) 3.81 (br. s., 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.22-7.57 (m, 5 H) 7.76 (br. s., 1 H).

Paso 91.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 3-trifluorometoxi-benzaldehído y acetopiruvato de etilo a 110 °C durante 4 horas t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



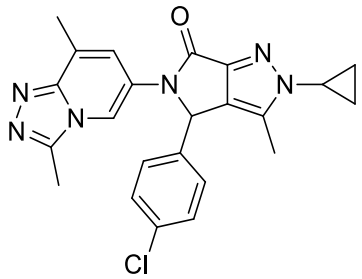
Una mezcla de 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 92.1) (630 mg, 1.588 mmol) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina (517 mg, 4.76 mmol) en EtOH (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2/ acuoso saturado. de NaHCO, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5% / CH_2Cl_2) Para proporcionar el producto del título (412 mg, 0.952 mmol, rendimiento 59.9%) como una espuma amarilla. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (1% amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98-1.11 (m, 2 H) 1.18-1.29 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.75-3.87 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.27-7.39 (m, 5 H) 8.33-8.48 (m, 1 H).

Paso 92,1: 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

Una mezcla de 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) (2 g, 12.33 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (1.576 g, 11.21 mmoles) y 2,4-dioxopentanoato de etilo (1.773 g, 11.21 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2/ NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se desecharon, ya que no contenían el producto deseado. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6N y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3.88 g, 8.80 mmol, rendimiento 79%) como una espuma de color beige. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

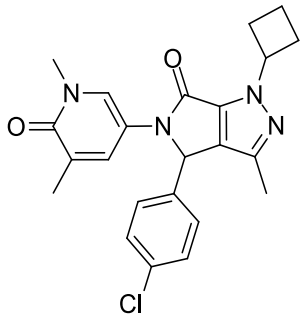
2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 92 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (1% amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95-1.24 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.62-3.79 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.36 (s, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

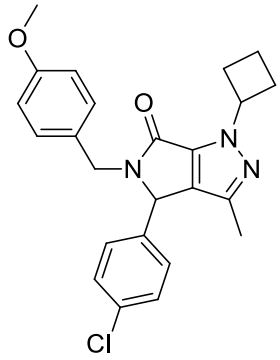
Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno (paso 94.1) y 5-yodo-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 23.2) 16 horas a 100 °C. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-2%) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70-

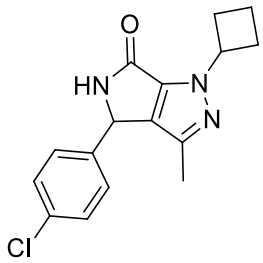
1.84 (m, 2 H) 1.90-1.94 (m, 6 H) 2.34-2.45 (m, 2 H) 2.57-2.73 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 4.91-5.04 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33-7.40 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 94.1: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.4) (1 g, 2.72 mmol), PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) y ciclobutanol (0,321 ml, 4,11 mmol) en THF (25 ml) bajo Ar se añadió por goteo DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se se agitó 16 h a temperatura ambiente. Se añadió más PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) y DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-30%) para proporcionar el producto del título (899 mg, 2.024 mmol, rendimiento 75%) como un sólido blanco. t_R: 6.24 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 422 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.83 (hexano/EtOAc 1:1).

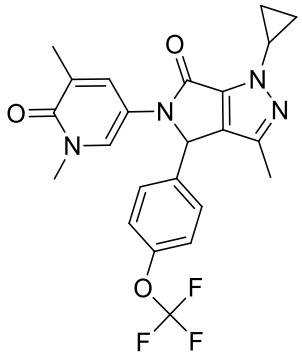
Paso 94.2: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno

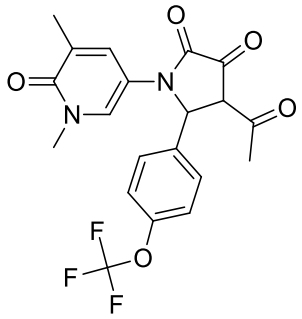
(paso 94.1) bajo la radiación de MW 140 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 15-35%) t_R: 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 302 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (Hexano/EtOAc 1:1).

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



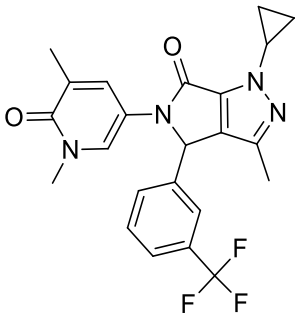
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 95.1). t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 95.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona



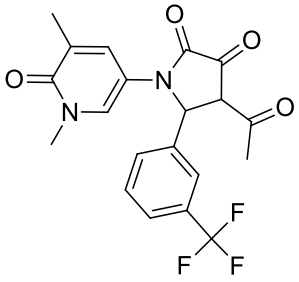
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-trifluorometoxi-benzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



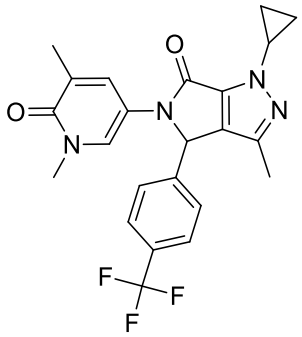
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 96.1). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.92 (d, J=10.7 Hz, 9 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.6 Hz, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.41 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.50-7.60 (m, 2 H) 7.64-7.81 (m, 3 H).

Paso 96.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona



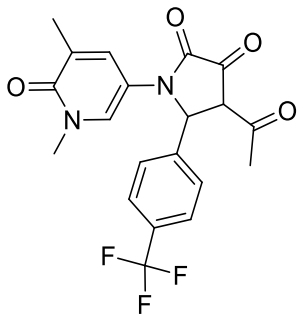
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 3-trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



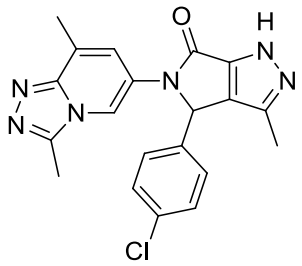
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 97.1) a 120 °C durante 4 horas. t_R: 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 2 H) 1.17-1.28 (m, 2 H) 1.93 (d, J=13.7 Hz, 6 H) 3.36 (br. s., 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Paso 97.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,3-diona



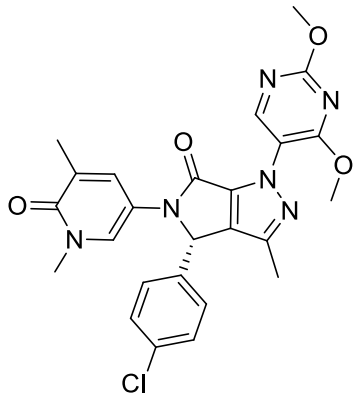
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2), 4-trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



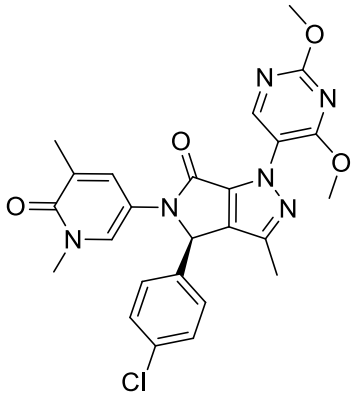
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) e hidrato de hidrazina. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH/CH_2Cl_2) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 6.48 (s, 1 H) 7.19-7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H) 13.49 (br. s., 1 H).

Ejemplo de Referencia 99: (S)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



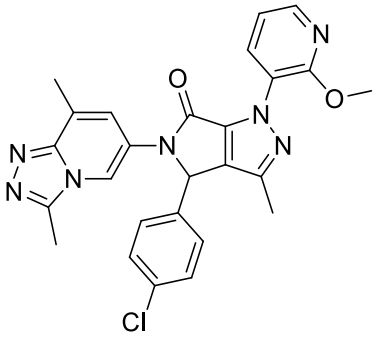
El compuesto del título (206 mg, 0,406 mmol, rendimiento del 32,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH / MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml / min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (199 mg, 0.393 mmol, rendimiento 31.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee = 98.8%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC-100 MS; columna: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH / MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml / min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

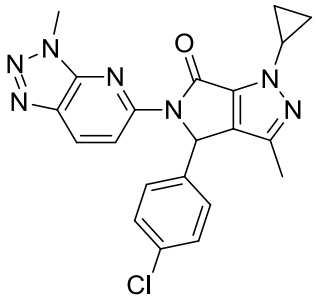
Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 90.1) y 3-hidrazinil-2-metoxipiridina (etapa 71,1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5%/CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 12-

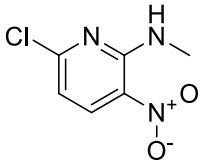
17% en 6 min total 11 min) y se trituró en Et_2O. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1%amoniaco/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=7.6, 5.01 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.37-7.48 (m, 4 H) 8.00 (dd, J=7.6, 1.71 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



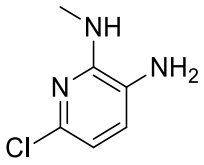
Un matraz se cargó con 5-cloro-3-metil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (Paso 102.3) (132 mg, 0.782 mmol), 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 85.6) (150 mg, 0.521 mmoles) $Pd_2(dba)_3$ (47.7 mg, 0.052 mmol), fosfato de xanteno (60.3 mg, 0.104 mmol) y Cs_2CO_3 (340 mg, 1.043 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El paladio se retiró usando un cartucho Varian PL-tiol MP SPE y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, el producto del título (153 mg, 0.357 mmol, rendimiento del 68%) como un sólido blanco. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 420 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (50% EtOAc/Hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99-1.16 (m, 2 H) 1.21-1.35 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=3.6 Hz, 3 H) 3.87 (td, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 4.14 (d, *J*=3.7 Hz, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H) 7.26-7.42 (m, 2 H) 7.42-7.58 (m, 2 H) 8.30-8.48 (m, 1 H) 8.54 (dt, *J*=9.2, 3.2 Hz, 1 H).

Paso 102.1: 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina



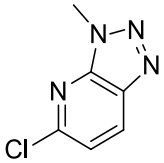
Se añadió metilamina 2M en THF (67 ml, 134 mmol) a una solución agitada de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (12, 93 g, 67 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se particionó entre agua y EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosoa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar el producto del título (10.54 g, 53.4 mmol, rendimiento 80%) como un sólido amarillo. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 187 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano).

Paso 102,2: 6-cloro-N2-metilpiridina-2 ,3-diamina



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.2 usando 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (Paso 102.1) a temperatura ambiente durante 23 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar un sólido de color púrpura. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (25% EtOAc/Hexano).

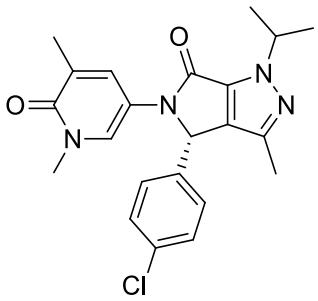
Paso 102.3: 5-cloro-3-metil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina



Se añadió $NaNO_2$ (350 mg, 5.08 mmol) a una solución agitada de 6-cloro-N2-metilpiridina-2 ,3-diamina (Paso 102.2) (800 mg, 5.08 mmol) en HCl 2 N (8 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 168 / 170 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (50% EtOAc/hexano); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

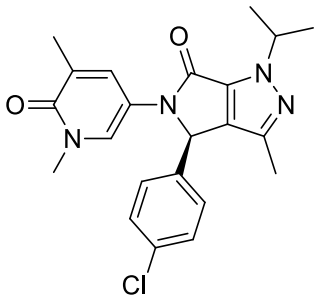
d_6) δ ppm 4.25 (s, 3 H) 7.44-7.62 (m, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 103: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



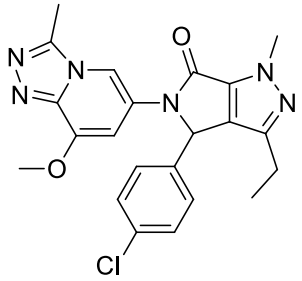
El compuesto del título (163 mg, 0.397 mmol, rendimiento del 36.5%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 100%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



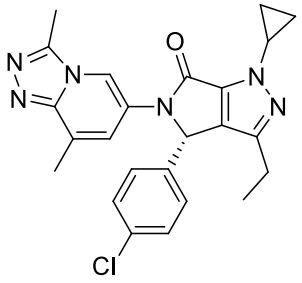
El compuesto del título (172 mg, 0,419 mmol, rendimiento del 38.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.1%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml / min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



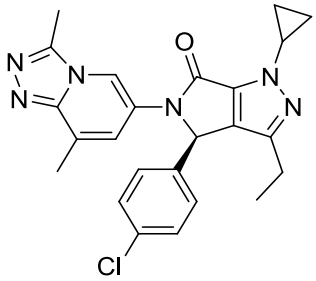
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y hidracina de metilo en MeOH. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min). t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 106: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



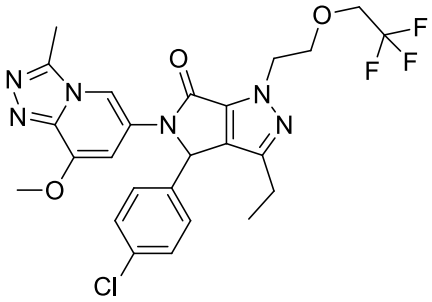
El compuesto del título (112 mg, 0.246 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.2%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH / isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml / min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 107: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



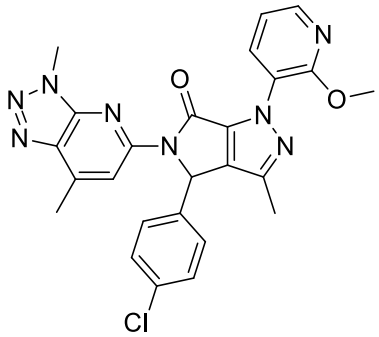
El compuesto del título (109 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 43%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,8%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / EtOH / isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml / min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.00-1.11 (m, 2 H) 1.20-1.30 (m, 2 H) 2.21-2.43 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



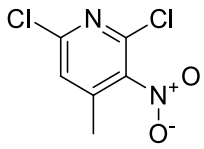
El compuesto del titulo se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando clorhidrato de 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y (2-(2,2,2-trifluoroetoxi) etil)hidracina en MeOH y TEA. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía de gel de sílice (hexano / EtOAc / MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min). t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-a]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



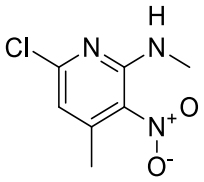
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (etapa 109.4) y 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40% / hexano) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 6-11% en 6 min total 11 min). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (40%EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 6.74 (s, 1 H) 7.14-7.26 (m, 1 H) 7.36 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.49 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.96-8.05 (m, 1 H) 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.28-8.38 (m, 1 H).

Paso 109.1: 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina



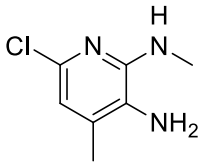
A una suspensión de 2,6-dicloro-4-metilpiridina (1 g, 6.17 mmol) en anhídrido de ácido trifluoroacético (5 ml, 35.4 mmoles) enfriado a 0 ºC se añadió por goteo ácido nítrico (0.579 ml, 12.96 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución enfriada de metabisulfito de sodio (1.183 g, 6.17 mmol) en agua (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 usando solución de NaOH 8N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (1.187 g, 5.73 mmol, rendimiento 93%) como un sólido blanco. t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.90 (s, 1 H).

Paso 109.2: 6-cloro-N ,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina



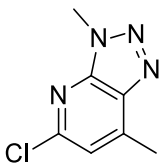
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.2 usando 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina (Paso 109.1) a temperatura ambiente durante 30 min. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.90 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.9 Hz, 1 H).

Paso 109.3: 6-cloro-N2 ,4-dimetilpiridina-2 ,3-diamina



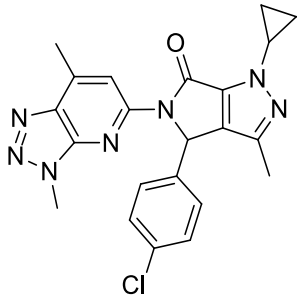
Un matraz se cargó con 6-cloro-N ,4-dimetil-3-nitropiridin-2-amina (Paso 109.2) (1 g, 4.96 mmol), hierro (1.385 g, 24.80 mmol) y NH_4Cl 7N (21.26 ml, 149 mmol) en EtOH (40 ml) y la mezcla resultante se calentó y agitó a 85 °C durante 30 min. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se volatiles se eliminaron bajo presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaronre Na_2SO_4 y se concentrarono bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% / hexano) para proporcionar el producto del título (660 mg, 3.85 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color beige. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 172 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (50% EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 5.91 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H).

Paso 109.4: 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina



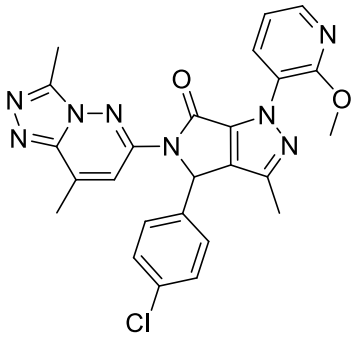
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.3 usando 6-cloro-N2 ,4-dimetilpiridina-2 ,3-diamina (Paso 109.3). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% / hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (25% EtOAc/hexano); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 4.25 (s, 3 H) 7.39-7.53 (m, 1 H).

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



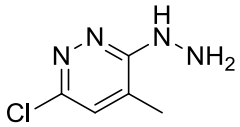
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5-cloro-3 ,7-dimetil-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridina (etapa 109.4) y 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-il-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6). La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ (75 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / EtOAc 25-45%). t_R: 5.69 min (HPLC 1); t_R: 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (EtOAc/hexano 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.11 (m, 2 H) 1.19-1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.78-3.87 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.58 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



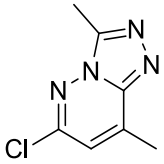
El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 71.4) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna Propil-piridil-urea, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min). t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.51-2.57 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H) 7.37-7.44 (m, 2 H) 7.47-7.54 (m, 2 H) 7.97-8.06 (m, 2 H) 8.32 (d, J=4.3 Hz, 1 H).

Paso 111.1: 6-cloro-3-hidrazinil-4-metilpiridazina



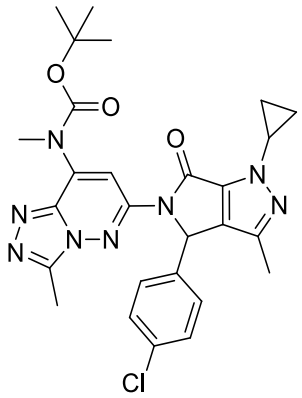
Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (5 g, 30.7 mmol) en hidrato de hidrazina (30.4 ml, 153 mmol) se calentó y se agitó a 80 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; el sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida. La recristalización en EtOH caliente seguido de trituración en EtOH y ultra sonidos proporcionó el producto del título (721 mg, 4.55 mmol, rendimiento 14.8%) como un sólido blanco. t_R: 0.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 111.2: 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina



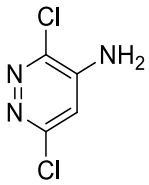
Se disolvió 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina (Paso 111.1) (721 mg, 4.55 mmol) en AcOH (15 ml, 262 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas organicas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (752 mg, 3.91 mmol, rendimiento 84%) como un sólido gris. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 112: (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-uno (paso 85.6) y (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) (metil) carbamato de terc-butilo (Paso 112.5). t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.25 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.90 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.79-3.88 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.43-7.48 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H).

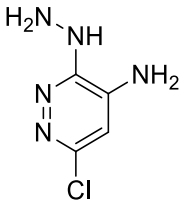
Paso 112.1: 3,6-dicloropiridazin-4-amina



Un vial de MW, se cargó con 3,4,6-tricloropiridazina (5 g, 27.3 mmol) y NH_3 7 N en MeOH

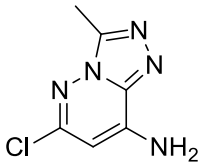
(19.47 ml, 136 mmoles). El vial MW se selló y la mezcla resultante se sometió a MW irradiación a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 35-60%) para proporcionar el producto del título (1.49 g, 8.63 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo. t_R: 1.61 min (HPLC 1); t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 112,2: 6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-amina



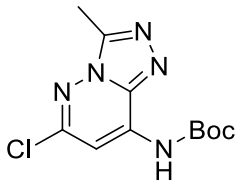
A una suspensión agitada de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (Paso 112.1) (1.49 g, 9.09 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina (11.04 ml, 227 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta y se agitó a 100 ºC durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con agua (25 ml) para proporcionar el producto del título (478 mg, 3 mmol, rendimiento 33%) como un sólido amarillo. t_R: 0.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Paso 112,3: 6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-amina



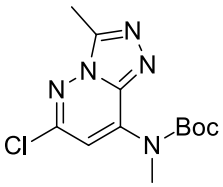
Un vial de MW se cargó con 6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-amina (Paso112.2) (475 mg, 2.98 mmol) y acetato de potasio (467 mg, 4.76 mmol) en AcOH (5 ml). El vial MW se selló y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 170 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) para proporcionar el producto del título (450 mg, 2.451 mmol, rendimiento del 82%). t_R: 2.32 min (HPLC 1); t_R: 0.55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 184 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 182 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 112.4: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de 6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-amina (Paso 112.3) (308 mg, 1.678 mmol), TEA (0.935 ml, 6.71 mmol) y DMAP (205 mg, 1.678 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se añadió Boc_2O (1.168 ml, 5.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-50%) para proporcionar el producto del título (307 mg, 1.117 mmol, rendimiento 66%) como un sólido blanco. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 284 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 282 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (hexano/EtOAc 1:1).

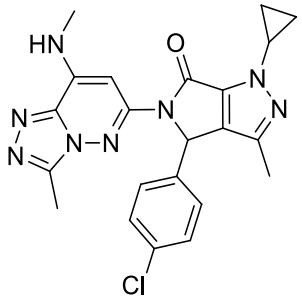
Paso 112,5: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) carbamato de terc-butilo (Paso 112.4) (202 mg, 0.712 mmoles) en DMF (4 ml) bajo Ar se añadió NaH (34.2 mg, 0.854 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió MeI (0.053 ml, 0.854 mmol) a la mezcla y se agitó durante 30 min más. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 25-40%) para proporcionar el producto del título (208 mg, 0.699 mmol, rendimiento 98%) como un sólido blanco. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 298 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).

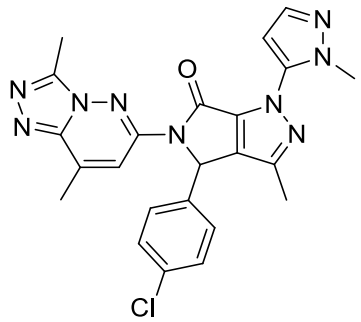
Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 112) (200 mg, 0.364 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (0.561 ml, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de trituración en Et_2O para proporcionar el producto del título (130 mg, 0.290 mmol, rendimiento del 79%). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2 H) 1.19-1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.85-2.94 (m, 3 H) 3.77-3.84 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.31-7.36 (m, 2 H) 7.37-7.42 (m, 2 H) 8.01-8.10 (m, 1 H).

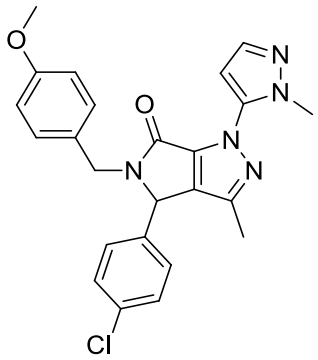
Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo [3 ,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 114,2) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice

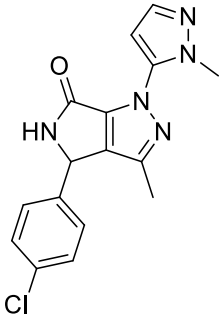
(CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et_2O. t_R: 4.37 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 474 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 472 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.54-7.60 (m, 3 H) 8.02-8.05 (m, 1 H).

Paso 114.1: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



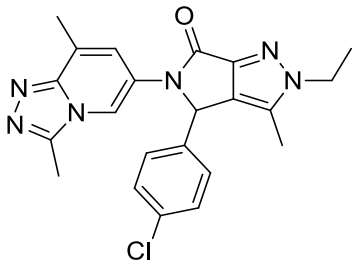
A una solución agitada de 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (paso 71.2) (3 g, 8.07 mmol) en EtOH (50 ml) y tolueno (50 ml) se añadió 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2) (1.941 g, 10.49 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 20 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-50%) para proporcionar el producto del título (3,15 g, 6,89 mmol, rendimiento 85%) como un sólido amarillo. t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 114.2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



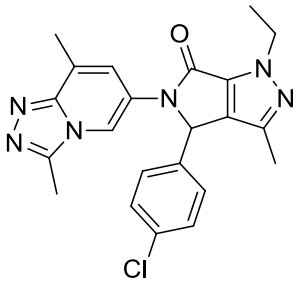
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.6 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 114.1). t_R: 4.14 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 328 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 326 $[M-18+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,61 (EtOAc).

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



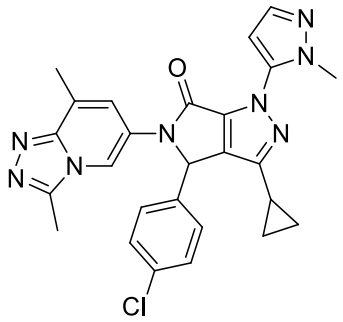
Se añadió NaH (21.18 mg, 0.529 mmol) a una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (160 mg, 0.407 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodoetano (0.039 ml, 0.489 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 19-24% en 6 min, total de 11 min) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, 31 mg, 0.074 mmol, rendimiento 18%) como un sólido blanco. t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33-7.40 (m, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



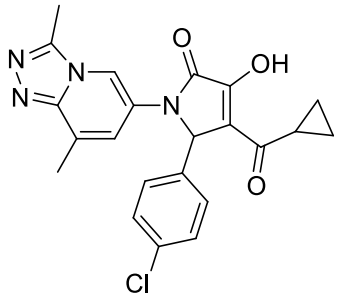
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 115 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.28 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



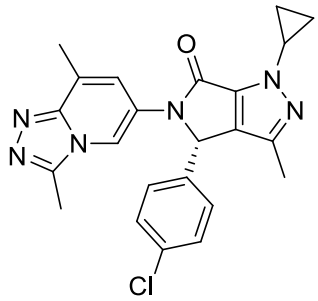
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 114.1 utilizando 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 117.1) y 5-hidrazinilo-1-metil-1H-pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoniaco al 1% / MeOH al 5% /CH_2Cl_2) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 23-28% en 6 min total 11 min). Una tercera purificación se realizó medainte HPLC preparativa (Gilson GX-281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 mm. flujo: 30 ml / min. Gradiente: 30% to 60% B in 18 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH_3CN. detección: UV). Las fracciones se combinaron, se basificaron con $NaHCO_3$, el CH_3CN se eliminó bajo presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar, después de la trituración en Et_2O, de un sólido blanco. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.03-0.14 (m, 1 H) 0.67-0.80 (m, 2 H) 0.80-0.92 (m, 1 H) 1.78-1.85 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

Paso 117.1: 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona



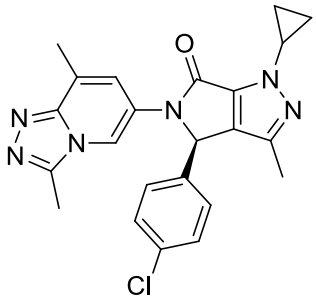
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 utilizando 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4), 4-clorobenzaldehído y 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.60-0.97 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.55-2.68 (m, 3 H) 2.85-2.93 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.11-7.28 (m, 2 H) 7.28-7.41 (m, 3 H) 8.50 (s, 1 H)-falta OH.

Ejemplo de Referencia 118: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



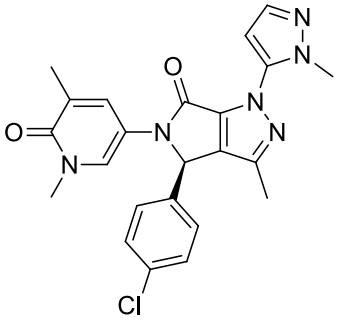
El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml / min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 119: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



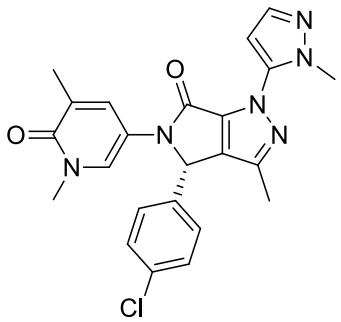
El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml / min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



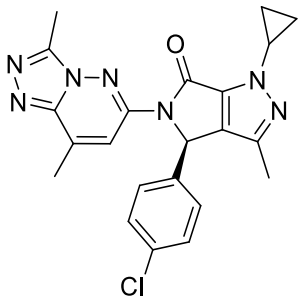
El compuesto del título (45 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 40%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,3%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0.249 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 121: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



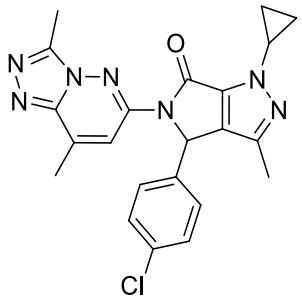
El compuesto del título (47 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0.249 mmol) y trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



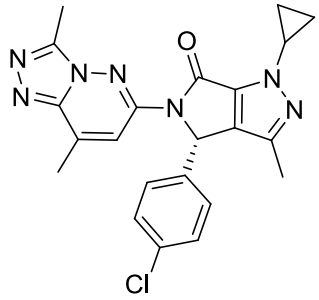
El compuesto del título (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 26%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 122.1: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y 6-cloro-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH 0.5-1%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 9-14% en 6 min total 11 min). t_R: 4.66 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.14 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04-1.08 (m, 2 H) 1.21-1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.32-7.37 (m, 2 H) 7.42-7.47 (m, 2 H) 8.08-8.14 (m, 1 H).

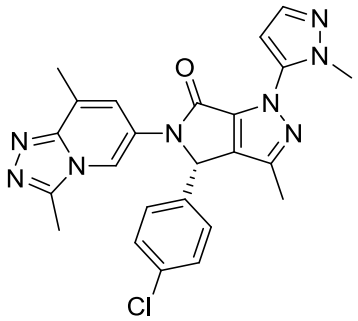
Ejemplo de Referencia 123: (S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 24,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,7%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

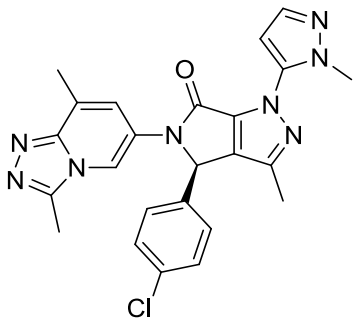
Ejemplo de Referencia 124: (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-

3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



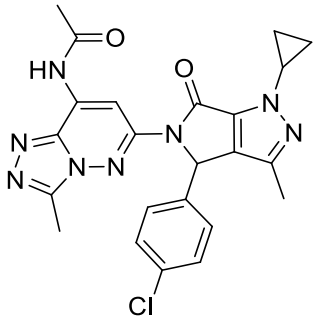
El compuesto del título (73 mg, 0.154 mmol, rendimiento del 44.5%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99.0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 20 x 250 mm 5 µm ; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



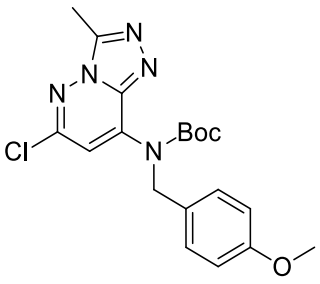
El compuesto del título (77 mg, 0.163 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD-H 20 x 250 mm 5µm; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida



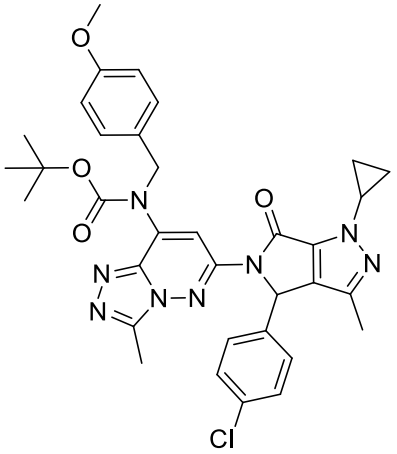
Un matraz se cargó con 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 126.3) (40 mg, 0.092 mmol) y Ac_2O (0.434 ml, 4.60 mmol) en piridina (2 ml) en atmósfera de Ar y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 20 horas a 115 °C. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) y se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (27 mg, 0.057 mmol, rendimiento 62%) como un sólido blanco. t_R: 4,73 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.11 (m, 2 H) 1.17-1.30 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 3.76-3.88 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.29-7.37 (m, 2 H) 7.38-7.48 (m, 2 H) 9.12 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Paso 126.1: (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo



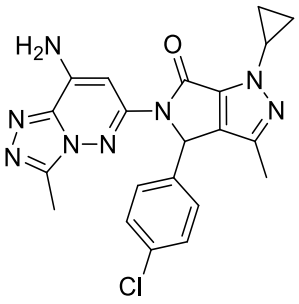
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il)carbamato de terc-butilo (Paso 112.4) y 4-metoxibencilcloruro en 80 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 10-25%). t_R: 5.35 min (HPLC 1); t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 404 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1)

Paso 126.2: 6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (paso 85.6) y (6-cloro-3-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazin-8-il) (4-metoxibencil) carbamato de terc-butilo (Paso 126.1). t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0,5-2,5%). t_R: 6.05 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 655 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 653 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

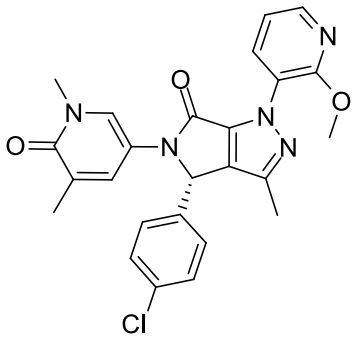
Paso 126.3: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (Paso 126.2) a temperatura ambiente durante 30 min y después, 80 º C durante 10 min. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1.5-4%). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-

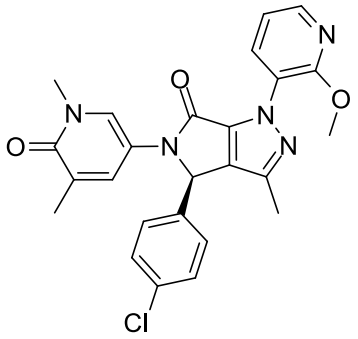
MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.07 (m, 2 H) 1.20-1.25 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30-7.41 (m, 4 H) 7.49 (br. s., 2 H).

Ejemplo de Referencia 127: (S))-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (75 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0.357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

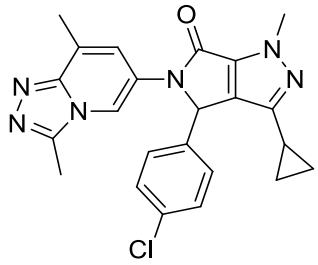
Ejemplo 128: (R))-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (36 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 21,2%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD-H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-

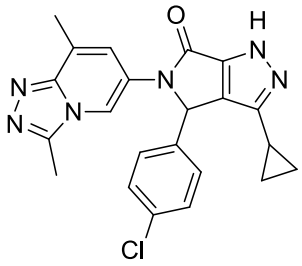
dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0.357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 129.1) y MeI a temperatura ambiente durante 30 min. El producto crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, gradiente de 19-24% en 6 min total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm-0.10-0.07 (m, 1 H) 0.50-0.78 (m, 3 H) 1.59-1.76 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.32-7.45 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

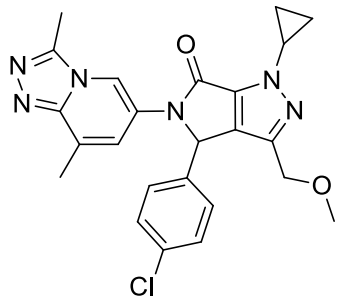
Paso 129.1: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(4-clorofenil)-4-(ciclopropanovarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 117.1) e hidrato de hidrazina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH /CH_2Cl_2). t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00-0.11 (m, 1 H) 0.44-0.65 (m, 1 H) 0.65-0.78 (m, 1 H) 0.80 – 0.90 (m, 1 H) 1.68-1.88 (m, 1 H) 2.42 (s, 3

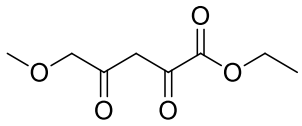
H) 2.61 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.16-7.45 (m, 5 H) 8.38 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 13.55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 usando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 130.4) y 6-bromo-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (Paso 130.6). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110 ºC. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-5.5%), el residuo resultante se purificó mediante SFC (columna: PPU, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 12% de B durante 1 min, 12-17% B en 6 min, 17-50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50%-12% de B en 1 min, 12% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (151 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.03-1.11 (m, 2 H) 1.23-1.31 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.84-3.92 (m, 1 H) 3.99 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28-7.35 (m, 4 H) 7.37 (br. s, 1 H) 8.48 (br. s, 1 H).

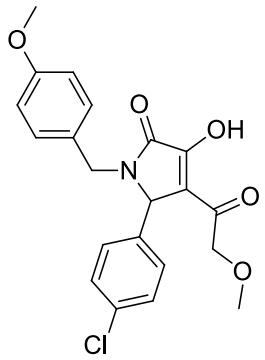
Paso 130.1: 5-metoxi-2 ,4-dioxopentanoato de etilo



Se añadió por goteo metoxiacetona (5.22 ml, 56.8 mmol) a una solución fría (0 °C), agitada de etóxido de sodio (21% en EtOH, 20.2 g, 62.4 mmol) y EtOH (50 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió oxalato de dietilo (7.71 ml, 56.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (75 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2. Las

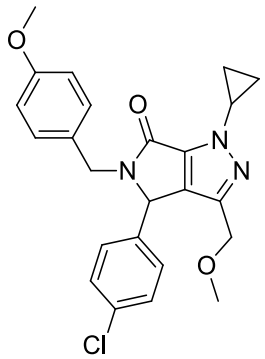
capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 5-10%) para proporcionar el compuesto del título (3.21 g) como un aceite de color amarillo. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1, tinción CPS).

Paso 130.2: 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4-(2-metoxiacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 57.1 pero utilizando cantidades equimolares de 5-metoxi-2 ,4-dioxopentanoato de etilo (Paso 130.1), 4-clorobenzaldehído, y 4-metoxibencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 120 °C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5.21 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 402.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

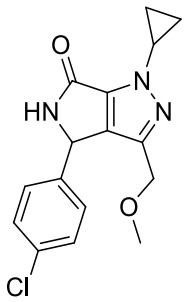
Paso 130,3: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-(metoximetil)-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



Se añadió ciclopropilhidrazina (2.71 g) (Paso 17.2) a una solución de 5-(4-clorofenil)-3-

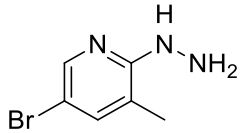
hidroxi-4-(2-metoxiacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2 (5H)-ona (5 g, 12.4 mmoles) (etapa 130.2) en una mezcla de EtOH y tolueno (60 ml, 1:1, v/v). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 115 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$ solución, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 20-50%) para proporcionar el compuesto del título (2.62 g) como un sólido de color amarillo. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 130.4: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 23.9 pero utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 130.3) y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a 110 °C bajo irradiación de MW. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / EtOAc 40-65%) para proporcionar el compuesto del título (933 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 318.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (hexano/EtOAc 1:1).

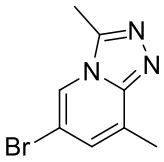
Paso 130.5: 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina



Se añadió hidrato de hidrazina (119 ml, 2.422 mmol)a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (50 g, 242 mmol) en 2-metoxietanol (250 ml). La solución resultante se agitó 30 h a 120 °C y se concentró. El residuo amarillo se purificó mediante trituración con H_2O para proporcionar el compuesto del título (24 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-

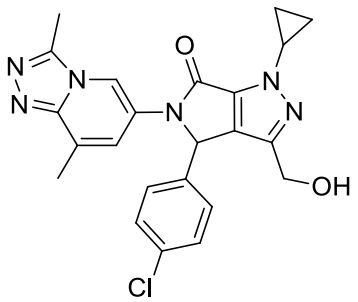
MS: 201.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Paso 130.6: 6-bromo-3 ,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina



Una solución de anhídrido acético (12.22 ml, 129 mmol) en THF (10 ml) se añadió durante un período de 10 min a una suspensión de 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina (25 g, 118 mmoles) (etapa 130.5) en dioxano (125 ml) y ácido acético (25 ml), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se calentó a 100 °C, se agitó durante 7 horas a esta temperatura, y se concentró. El residuo sólido se purificó mediante trituración con TBME para proporcionar el compuesto del título (25.7 g) como un sólido incoloro. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 225.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

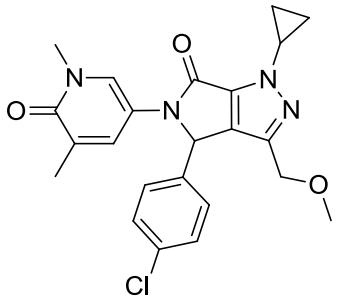
Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Se añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 0.337 ml, 0.337 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (130 mg, 0.281 mmol) (Ejemplo 130) en CH_2Cl_2 (5 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 2-8%), el residuo resultante se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (28 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.02-1.09 (m, 2 H) 1.19-1.28 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.80-3.90 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=12.90,

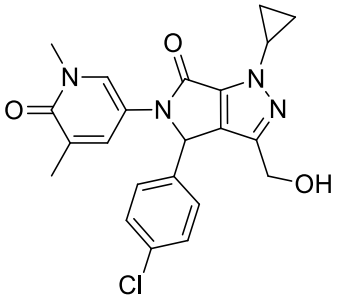
5.87 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=5.87, 4.30 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26-7.41 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H).

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 pero utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 130.4) y 5-bromo-1 ,3-dimetil-2-piridona. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) para proporcionar el compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00-1.07 (m, 2 H) 1.20-1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.81-3.89 (m, 1 H) 3.97 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20-7.28 (m, 2 H) 7.31-7.37 (m, 2 H) 7.40-7.45 (m, 1 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

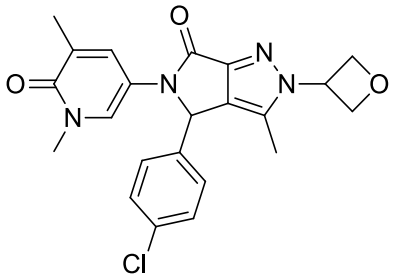
Ejemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 131, pero la realización de la adición de BBr_3 a 0 °C y agitando la mezcla de reacción durante 10 min a esta temperatura antes de inactivarla. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) para proporcionar el

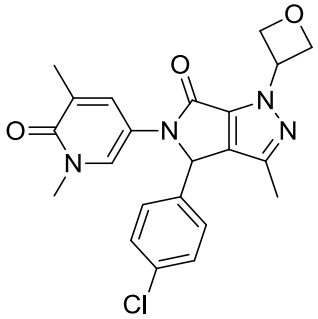
compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00-1.05 (m, 2 H) 1.20-1.24 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.79-3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=13.10, 6.06 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=5.87, 4.69 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.21-7.26 (m, 2 H) 7.30-7.36 (m, 2 H) 7.38-7.42 (m, 1 H) 7.74 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



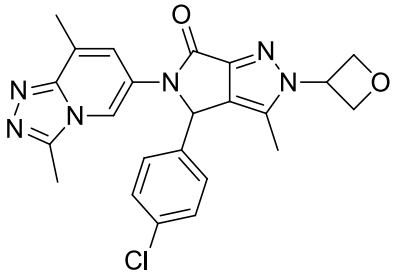
A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (100 mg, 0.271 mmol) en DMF (3 ml) se añadió en atmósfera de Ar NaH (13.01 mg, 0.325 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-yodooxetano(0.030 ml, 0.352 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%), seguido mediante SFC quiral preparativa (columna: PPU, 250 x 30 mm, 5µm, 100 A, Princeton; eluyente: MeOH/scCO_2; gradiente: 1 min MeOH al 20 %, MeOH al 20-25% en 6 min, MeOH al 25-50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) para proporcionar 27 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 135) y diez fracciones que contenían el compuesto del título impuro. Estas fracciones se recolectaron y se evaporaron para proporcionar después de una segunda SFC de purificación 16 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Compuesto del título). t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.84-5.03 (m, 4 H) 5.56-5.69 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.14-7.29 (m, 2 H) 7.31-7.38 (m, 2 H) 7.39-7.42 (m, 1 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



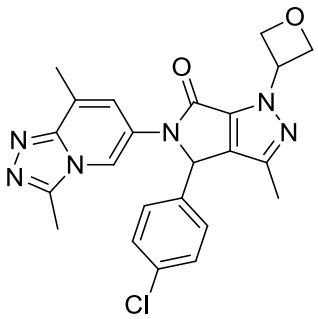
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 134 t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.88-4.96 (m, 2 H) 4.97-5.06 (m, 2 H) 5.65-5.73 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



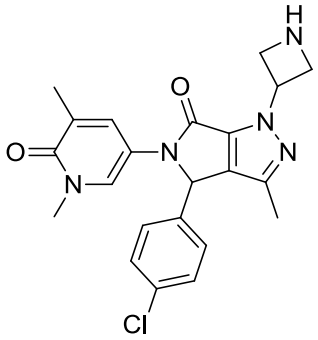
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-iodooxetano. La purificación del producto crudo produjo 50 mg de un 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 137) y 31 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Compuesto del título). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.85-5.00 (m, 4 H) 5.60-5.70 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.25-7.38 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 136 t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.91-4.99 (m, 2 H) 5.00-5.08 (m, 2 H) 5.68-5.79 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26-7.42 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 138.1: a) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y b) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-24H)-i)azetidina1-carboxiato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4.5%) para proporcionar:

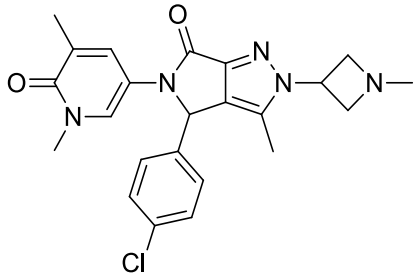
283 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.12 min (LC-MS

2); ESI-MS: 524.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1). 65 mg de y 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 138.2: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

A una solución agitada de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 138.1a) (280 mg, 0.534 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (0.412 ml, 5.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) para proporcionar 200 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70-3.78 (m, 2 H) 4.06-4.14 (m, 2 H) 5.26-5.37 (m, 1 H) 6.07 (br. s, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



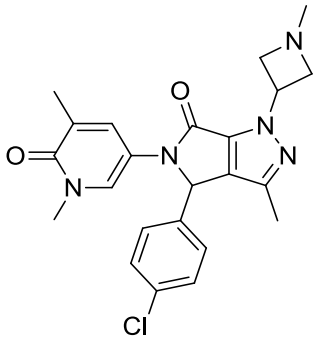
Paso 139.1: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 138.1b). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 139.2: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

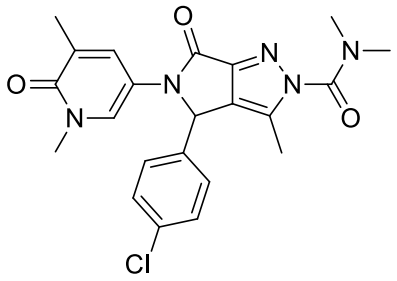
A una solución agitada de 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 139.1) (35 mg, 0.083 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió formaldehído (0.023 ml, 0.248 mmol) en atmósfera de argón. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0.413 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 4-6%) para proporcionar 21 mg de los compuestos del título como un sólido incoloro. t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.32-3.38 (m, 4 H) 3.41-3.47 (m, 1 H) 3.69-3.79 (m, 2 H) 4.93-5.02 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



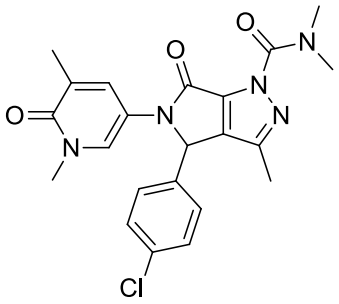
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.83-1.96 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.45-3.59 (m, 2 H) 3.66-3.78 (m, 2 H) 4.97-5.10 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (200 mg, 0.542 mmol) y cloruro de dimetilcarbámico (0.06 ml, 0.651 mmol) en piridina (2 ml) durante 8 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2/agua, y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2.Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (amoníaco al 1% / 5% MeOH/CH_2Cl_2), subsecuentemente SFC quiral preparativa (columna: Reprosil 70 NH2, 250 x 30 mm, 5µm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 15%, MeOH al 15-20% en 6 min, MeOH al 20-50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos resultantes en éter dietílico para proporcionar 68 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida (Ejemplo 142) y 62 mg del compuesto del título. t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.42 Hz, 2 H) 7.37-7.48 (m, 3 H) 7.79 (d, J=2.64 Hz, 1 H).

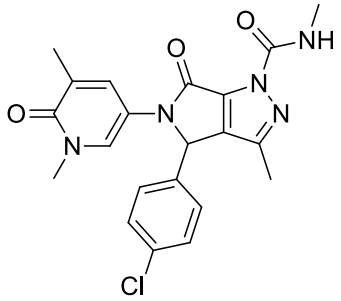
Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 141 t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H)

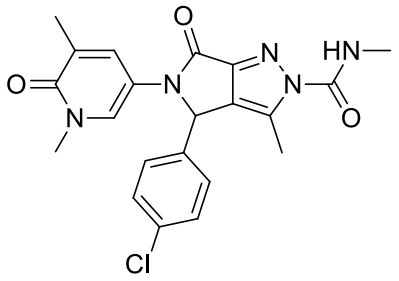
1.98 (s, 3 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.20-7.34 (m, 2 H) 7.34-7.48 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



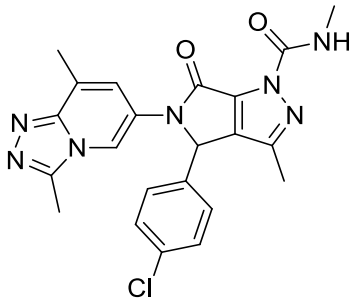
Una mezcla de de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 27) (150 mg, 0.407 mmol), N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida [Duspara, Petar A.; Islam, Md. Sadequl; Lough, Alan J.; Batey, Robert A. Journal of Organic Chemistry (2012), 77 (22), 10362 a 10368] (50.9 mg, 0.407 mmol) y trietilamina (0.057 ml, 0.407 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (50 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambietne, se diluyó con CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (amoniaco al 1% / MeOH al 5% / DCM), subsecuentemente SFC aquiral preparativa (columna: Reprosil 70 NH2, 250 x 30 mm, 5µm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 21%, MeOH al 21-26% en 6 min, MeOH al 26-50% en 1 min, 1.5 min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos resultantes en éter dietílico para proporcionar 57 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 144) y 26 mg del compuesto del título. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.83 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.26-7.45 (m, 5 H) 7.74 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H).

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



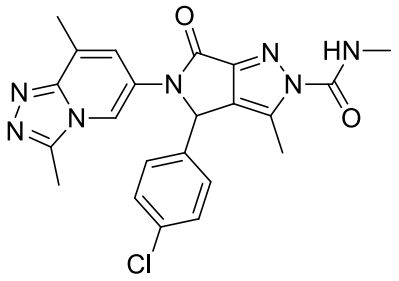
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 143 t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.24-7.33 (m, 2 H) 7.33-7.48 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



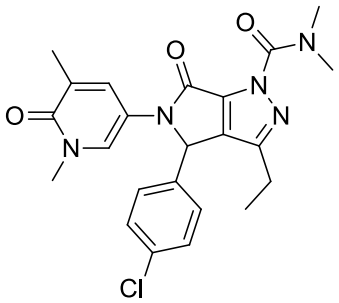
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 143 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). La purificación del producto crudo produjo 65 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 146) y 26 mg del compuesto del título. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 7.23-7.41 (m, 3 H) 7.41-7.50 (m, 2 H) 8.44-8.60 (m, 2 H).

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 145 t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.79 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 6.57 (s, 1 H) 7.29-7.42 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) 8.77 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



Paso 147.1: 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-uno (paso 20.2) (1.77 g, 12.78 mmoles), 4-cloro-benzaldehído (1.63 g, 11.62 mmol) y 4-ciclopropil-2, 4-dioxobutanoato de etilo (2 g, 11.62 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 / NaOH 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se descartan. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6 N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 3.06 g del compuesto del título como una espuma de color beige. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

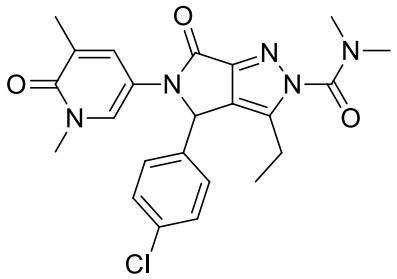
Paso 147.2: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Una mezcla de 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 147.1) (1.5 g, 3.88 mmol), monohidrato de hidrazina (0.942 ml, 19.39 mmoles), etanol (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 18 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con ácido acético (50 ml), se agitó durante 1 hora a reflujo, se diluyó con CH_2Cl_2/solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) y la trituración posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 961 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.90 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35-2.47 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.31-7.51 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 13.41 (br. s., 1 H).

Paso 147.3 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

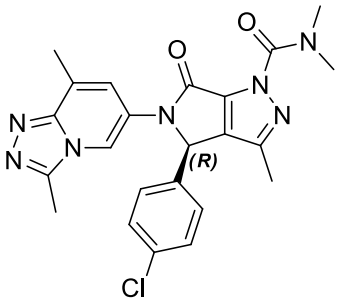
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida (Paso 147.2) (100 mg, 0.261 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C. La purificación del producto crudo produjo 22 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 148) y 28 mg del compuesto del título. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.91 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.27-2.41 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.31-7.47 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 147 t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.83 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.37-2.47 (m, 1 H) 2.55-2.72 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.23-7.33 (m, 2 H) 7.30-7.44 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida



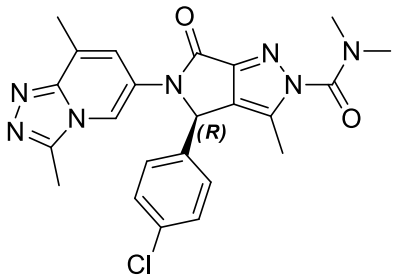
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 al 1% / CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) y cromatografía quiral posterior. Cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 11 mL/min; detección UV: 220 nm) produjo 20 mg de (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]prazol-1(4H)-carboxamida (Compuesto del título), 24 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida, 42 mg de (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150) y 39 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150). Los cuatro isómeros se obtuvieron enantioméricamente puros (> 99% ee).

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. t_R: 40 min (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.07 (s, 6 H) 6.50 (s, 1 H) 7.22-7.46 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. t_R: 17.9 min (system: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

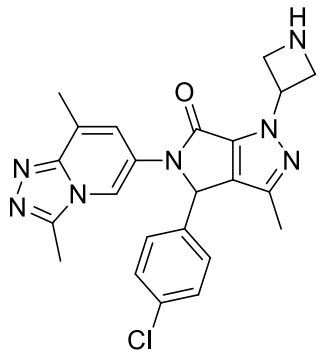


La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 149.

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida. t_R: 100.7 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); t_R: 0,83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.27-7.45 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida. t_R: 26.8 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH al 20-50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 151.1: a) 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y b) 3-(4-(4-clorofenil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (750 mg, 1.909 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) seguido de HPLC preparativa (Gilson GX-281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 ml / min. Gradiente: 5% a 60% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH_3CN. detección: UV) para proporcionar: 641 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto del título). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

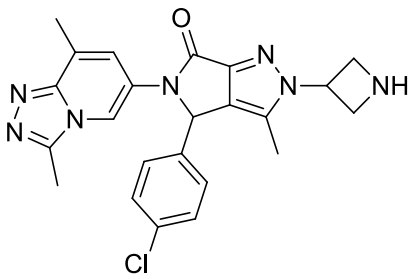
228 mg de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Paso 151.2: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

El compuesto del título (405 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 151.1a) (640 mg, 1.168 mmol). t_R: 0.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS

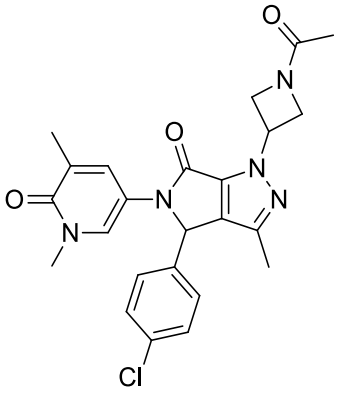
2); R_f = 0.06 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.97 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.79 (t, J=8.21 Hz, 2 H) 4.08-4.23 (m, 2 H) 5.30-5.41 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29-7.40 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (90 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 151.1b) (220 mg, 0,40 mmol). t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.72-3.85 (m, 2 H) 3.99-4.12 (m, 2 H) 5.22-5.31 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.29-7.37 (m, 5 H) 8.44 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

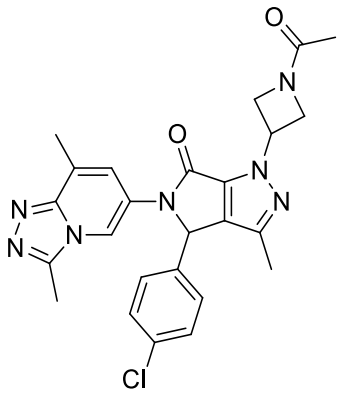
Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2) (70 mg, 0.165 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió trietilamina (0.092 ml, 0.661 mmol) y anhídrido acético (0.031 ml, 0.330 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a

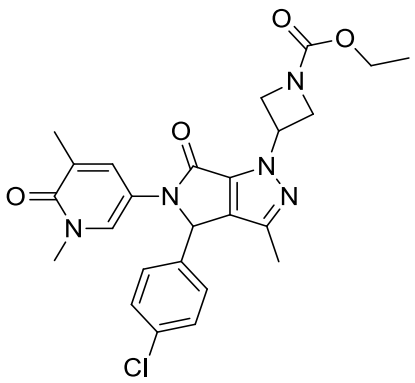
temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH-5%) y la trituración posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 50 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 466.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.79 (d, J=2.74 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.16-4.25 (m, 1 H) 4.28-4.35 (m, 1 H) 4.48-4.56 (m, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 5.32-5.41 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.26-7.31 (m, 2 H) 7.34-7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



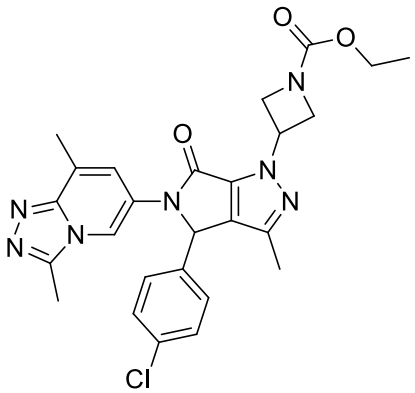
El compuesto del título (79 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 153 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 490.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.81 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.18-4.38 (m, 2 H) 4.49-4.67 (m, 2 H) 5.36-5.47 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29-7.41 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.



A una solución agitada de 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 138.2) (50 mg, 0.118 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió trietilamina (0.066 mL, 0.472 mmol) y anhídrido acético (0.023 ml, 0,236 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambietne, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH-3,5%) y la trituración posterior del material resultante en éter dietílico para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.16 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.02 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.22-4.45 (m, 4 H) 5.32-5.43 (m, 1 H) 6.08 (s, 1 H) 7.25-7.31 (m, 2 H) 7.34-7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

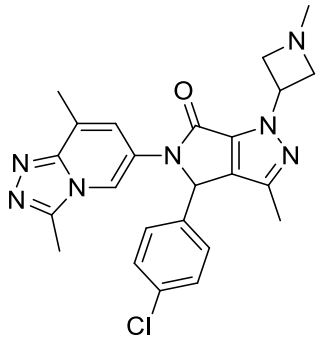
Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título (50 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 155 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

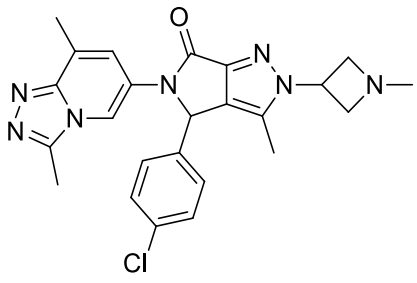
a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (80 mg, 0,179 mmol). t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.17 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.03 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 4 H) 5.34-5.45 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.27-7.44 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



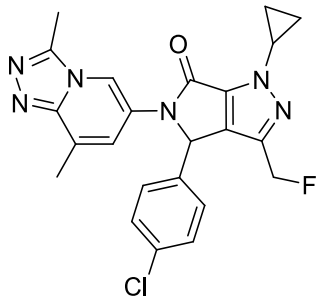
El compuesto del título (53 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 2-3%) y la trituración del material resultante en hexano / éter dietílico (1:1). tR: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.96 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.47-3.61 (m, 2 H) 3.72-3.81 (m, 2 H) 5.02-5.13 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28-7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título (48 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Paso 152) (75 mg, 0.167 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R: El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 2-3.5%) seguido de trituración del material resultante en éter de dietilo. t_R: 0.60 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.35-3.41 (m, 1 H) 3.42-3.48 (m, 1 H) 3.71-3.80 (m, 2 H) 4.96-5.06 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28-7.36 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

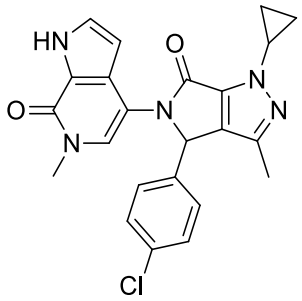
Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihiropirolo[3,4-c]piazol-6(1H)-ona(Ejemplo 131) (218 mg, 0.86 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió DBU (0.10 ml, 0.28 mmol) y Xthal-Fluor-E (167 mg, 0.28 mmol) a 0 °C, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 0 ºC (temperatura interna), durante 36 horas a temperatura ambiente, se inactivó por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: MeOH/CH_2Cl_2; gradiente: 1 min MeOH al 1%, MeOH al 1-3.4% en 11.7 min, 1.8 min MeOH al 3.4% ; flujo: 40 mL/min). El material resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: NC-Diol, 250 x 30 mm, 5µm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 7%, MeOH AL 7-12% en 12 min, MeOH de 12% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml / min) para proporcionar 16 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm .06-1.13 (m, 2 H) 1.26-

1.32 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.90-3.97 (m, 1 H) 4.93-5.33 (m, 2 H) 6.53 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.27-7.39 (m, 5 H) 8.46 (d, J=1.17 Hz, 1 H).

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona



Paso 160.1: 4-bromo-6-metil-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona

Se disolvió 4-Bromo-7-metoxi-1H-pirrolo [2,3-c] piridina (63 g, 0.27 mol) [Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao Journal of Organic Chemistry (2002), 67 (7), 2345-2347] en acetonitrilo / agua (1:1, 1260 ml) y se añadió yoduro de potasio (36.84 g, 0.22 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió por goteo trimetilclorosilano (52.7 ml, 0.41 moles) a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 20 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC usando DCM: MeOH (9.3:0.7) como fase móvil. Después de la terminación de la reacción, el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (1000 ml), hexano (1000 ml) y se secó al vacío para proporcionar pura 50 g del compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.40 (s, 3 H) 6.21 (dd, J=2.6, J=2.0, 1 H) 7.37 (t, J=2.8, 1 H) 11.18 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H).

Paso 160.2: 4-bromo-6-metil-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona

Se añadió hidruro de sodio (49.3 mg, 1.233 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-6-metil-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona (Paso 160.) (200 mg, 0.81 mmoles) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora0 ºC. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0.24 ml, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, se diluyó en EtOAc / agua, y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: EtOAc / hexano, gradiente: 30-51% EtOAc en 11,1 min; flujo: 30 mL / min) para proporcionar 298 mg del compuesto del título como un sólido

incoloro. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 367.1/369.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (EtOAC/hexane 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.15-7.95 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75-7.68 (m, 1 H), 7.65-7.57 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H).

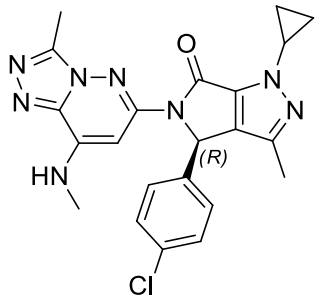
Paso 160.3: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles) , 4-bromo-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-7 (6H)-ona (Paso 160.2) (140 mg, 0.382 mmol), cobre (I) yoduro (66.2 mg, 0.348 mmol), K_3PO_4 (148 mg, 0.695 mmoles), y N, N'-dimetiletilendiamina (0.056 ml, 0.521 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 14 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó en CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 280 mg (31% de pureza) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 574.2.

Paso 160.4: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Una mezcla de 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Paso 160,3) (280 mg, 0,151 mmol) y terc-butóxido potásico (33.9 mg, 0.302 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 1 hora a 80 ºC, se diluyó en CH_2Cl_2/agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: MeOH / DCM; gradiente: 0% a 5% MeOH en 15.0 min; flujo: 30 mL/min). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: sílice, 250 x 30 mm, 5µm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH/$scCO_2$; gradiente: 1 min MeOH al 18%, MeOH al 18-23% en 6 min, MeOH al 23% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml / min) y la trituración posterior en éter dietílico para proporcionar 26 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 95:5); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.39-7.07 (m, 6H), 6.37-6.15 (m, 1H), 6.07 (s, 1H),3.95-3.66 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.39-0.83 (m, 4H).

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

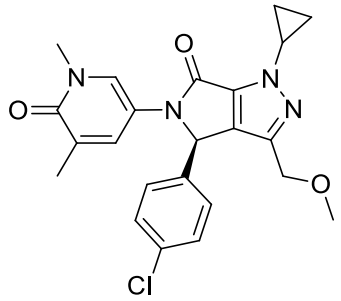


El compuesto del título (38 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak ID 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 10 mL/min; detección UV: 275 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 113).

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 12.76 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 9.62 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH_2Cl_2 / EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



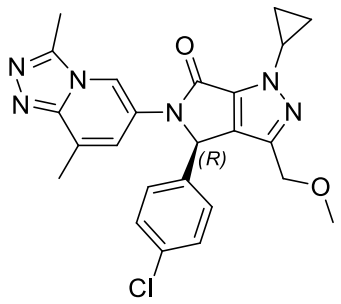
El compuesto del título (32 mg, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD-H 5 μm, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 80:20; flujo: 10 mL/min; detección UV: 210 nm) de la mezcla racémica 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-

1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 132)

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 7.51 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 μm, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.34 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 μm, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



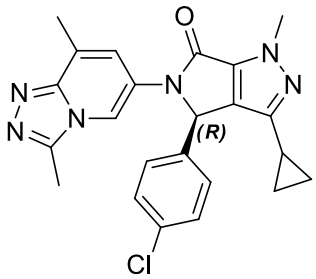
El compuesto del título (134 mg, rendimiento del 39%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 60:40; flujo: 50 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) y la cromatografía de gel de sílice posterior sobre Combiflash Isco (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH; gradiente: MeOH al 1.5-10% en 12.0 min, 3 min MeOH al 10%; flujo: 18 mL/min).

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.15 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.87 min (sistema: SFC Thar

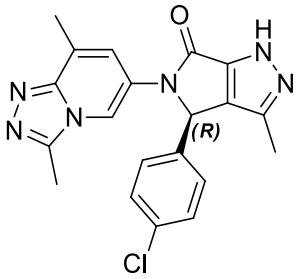
analítica; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 164: (S)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título (26 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC preparativa VWR ; columna: Chiralpak AD-H 20 m, 76.5 x 393 mm; fase móvil: heptano / EtOH 60:40; flujo: 80 mL/min; detección UV: 240 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-3-cIclopropIl-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidroirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) seguido por trituración en éter dietílico.
(R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona 8.80 min (sistema: Shmadzu HPLC; columna: Chiralpak AD-H 5 m, 4.6 x 250 mm; fase móvil: heptano / EtOH 50:50; flujo: 0.8 mL/min; detección UV: 240 nm).
(R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona 5.48 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD-H 5 μm, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano / iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

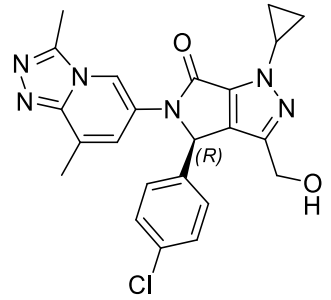


El compuesto del título (133 mg, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralcel OD-H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/EtOH 70:30; flujo: 120 g/min; detección UV: 265 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 129) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.72 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 1% IPA 5-50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200-350 nm)).

(S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.59 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/MeOH 1% IPA 5-50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200-350 nm)).

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

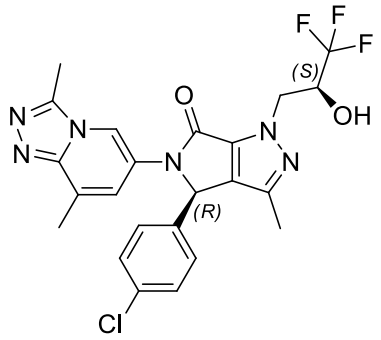


El compuesto del título (48 mg, rendimiento del 37%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO2/iPrOH 60:40; flujo: 50 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 131) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 4.33 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO2/IPrOH + 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

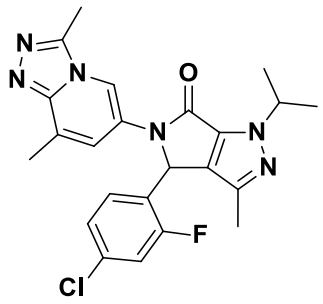
(S)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.91 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 70.1) y (S)-1,1,1-trifluoro-3-hidrazinilpropan-2-ol. La mezcla cruda de diastereoisómeros se separó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH_2, isocrático 10% para 18 min total 22 min) y trituración en Hex/Et_2O (1:1) para proporcionar el (*R*, *S*)-diastereoisómero deseado. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.40 (dd, J=13.9, 8.9 Hz, 1 H) 4.55 (dd, J=13.9, 3.9 Hz, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.81 (d, J =6.4 Hz, 1 H) 7.20-7.48 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) y el (*S*,*S*)-diastereoisomero. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H), 4.40 (m, 1 H) 4.55 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.79 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.32-7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



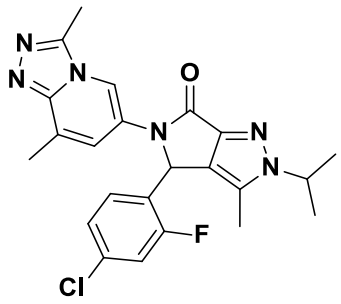
Paso 168.1: 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil))-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2-fluoro ,benzaldehído de 4-cloro y 3,8-dimetil-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridin-6-amina (paso 67.4) como materiales de partida. t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.01-7.17 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.01 Hz, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 8.67 (s, 1 H).

Paso 168.2: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

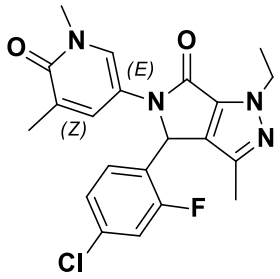
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y como hidrazina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 16 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 169) y 185 mg del compuesto del título t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 453.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 451,2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.78 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53 (t, J = 6.2 Hz, 6H).

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 168 t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 452.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



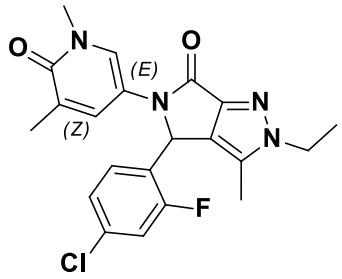
Paso 170.1: 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2-fluoro ,benzaldehído de 4-cloro y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391.2$[M+H]^+$ / 389.2[M-H] (LC-MS 2).

Paso 170.2: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

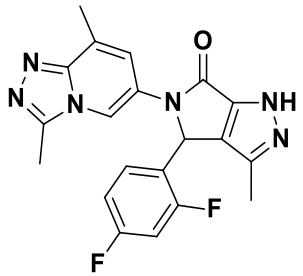
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 18 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 171) y 45 mg del compuesto del título t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 [M+H] (LC-MS 2).

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 170 t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



Paso 172.1: 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona

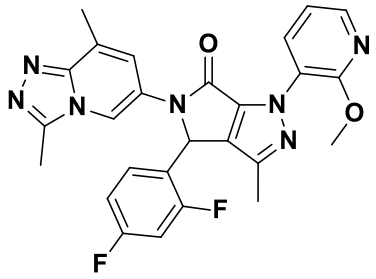
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2,4-difluoro, benzaldehído de 4-cloro y 5-amino-1 ,3-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)/397.2[M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.75- 6.93 (m, 2 H) 7.21-7.39 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H).

Paso 172.2: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 147

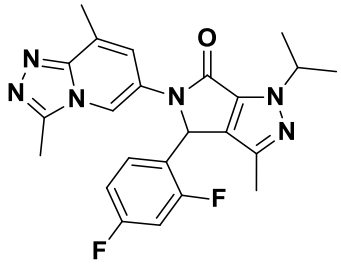
mg del compuesto del título: t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Se disolvió 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 172; 80 mg, 0.203 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (4,2 ml), ácido borónico 2-metoxi-3-piridina (62 mg, 0.402 mmol), piridina (21µL, 0.304 mmoles) y Cu $(OAc)_2$ (73 mg, 0.406mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4.5 d. Se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 18% B durante 1 min, 18-23% B en 6 min, 23-50% B en 1 min, 50% B durante 1 min, 50%-18% B en 1 min, 10% B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) proporcionó 8 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 193) y 10 mg del compuesto del título t_R: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 [M+H]/500.3 [M-H] (LC-MS 2).

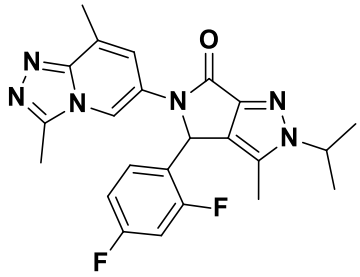
Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-

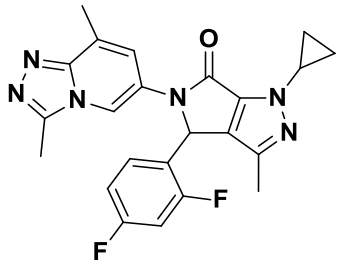
hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 12 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 175) y 104 mg del compuesto del título t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 [M+H] (LC-MS 2).

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



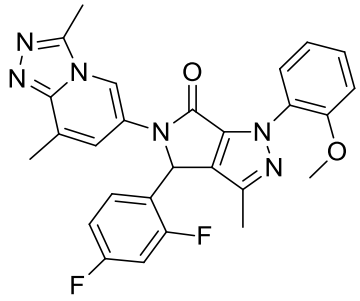
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 174 t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 176: 1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



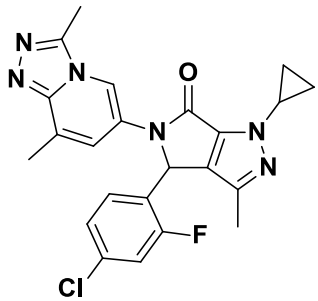
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 138 mg del compuesto del título: t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435.3 [M+H]/433.3 [M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 22.4,11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.30 (d, J = 15.2 Hz, 4H).

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



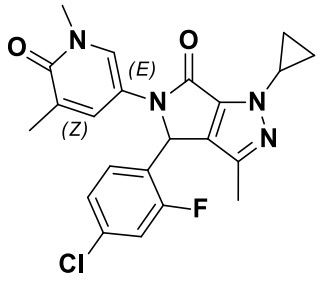
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 172.1) y 2-metoxi hidracina de fenilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501.4 [M+H]/499.3 [M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H),2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



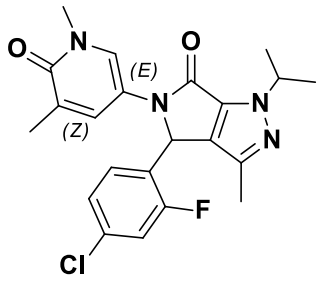
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y como hidrazina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 208 mg del compuesto del título: t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.3 [M+H]/449.3 [M-H]; (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93-3.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



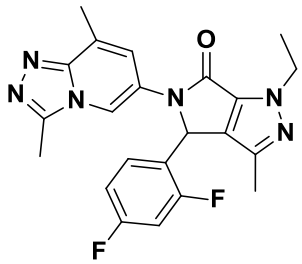
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 87 mg del compuesto del título: t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427.2 $[M+H]^+$/425.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



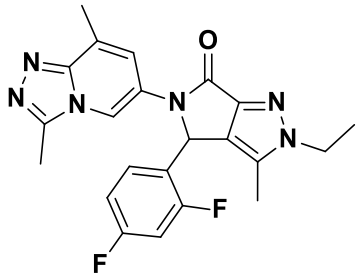
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5-(3-acetil-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 170.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 82 mg del compuesto del título: t_R 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429.2 $[M+H]^+$/427.3 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



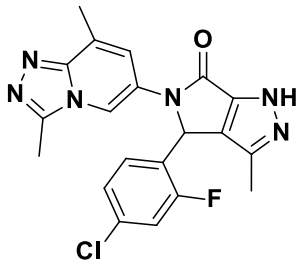
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 172.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 182) y 34 mg del compuesto del título t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$, ESI-MS: 421,2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =23.8, 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



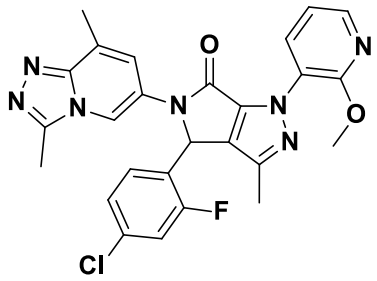
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 181 t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



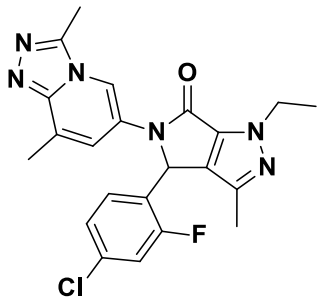
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.2 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) como material de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411.3 $[M+H]^+$/ ESI-MS: 409.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



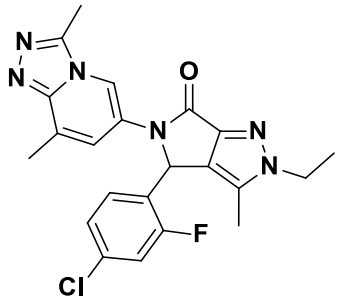
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.3 excepto por el uso de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 183) como material de partida. La purificación del producto crudo produjo 7 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 194) y 9 mg del compuesto del título t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 516.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



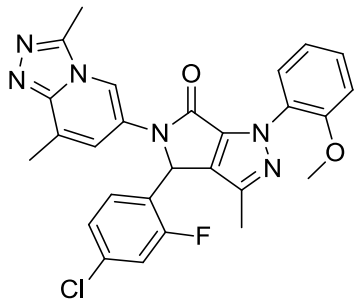
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 186) y 119 mg del compuesto del título t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$/437.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 7.91-7.38 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.79-0.65 (m, 3H).

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



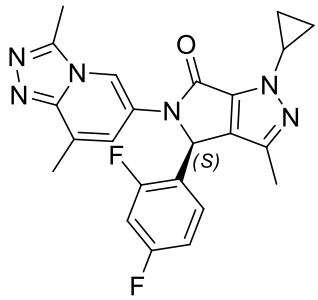
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 185 t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4-acetil-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 168.1) y fenilhidrazina de 2-metoxilo como materiales de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517.2 $[M+H]^+$/515.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.04-6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 188: (S)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

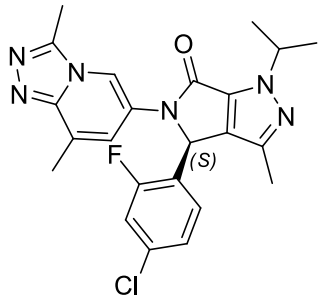


El compuesto del título (54 mg, rendimiento del 44 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 10 ml / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 176).

(S)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 10.47 min (system: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-1-cloropropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 8.24 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

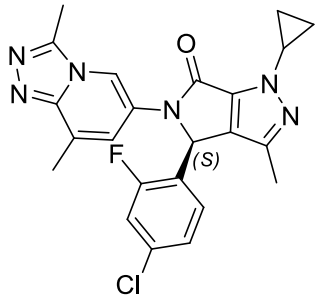


El compuesto del título (65 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 75:25; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 168).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.68 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa-2, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.01 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa-2, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-coclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

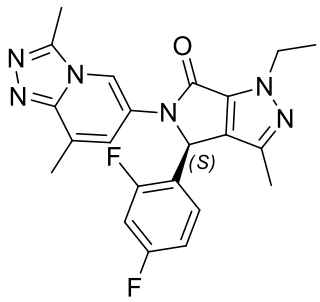


El compuesto del título (82 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 65:35; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 178).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-coclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 7.6 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 60:20:20:00; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-coclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 5.01 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



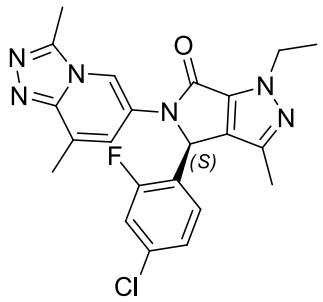
El compuesto del título (34 mg, rendimiento del 48 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 12 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-

dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 181).

(S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 8.95 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 6.40 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n-heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

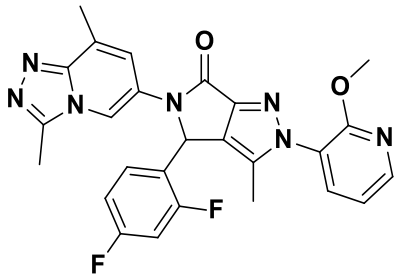


El compuesto del título (52 mg, rendimiento del 47 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flujo: 50 mL / min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-cloro-2-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 185).

(S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 3.07 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

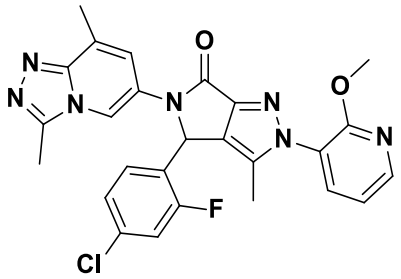
(R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona. t_R: 2.24 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD-3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flujo: 2.4 mL / min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



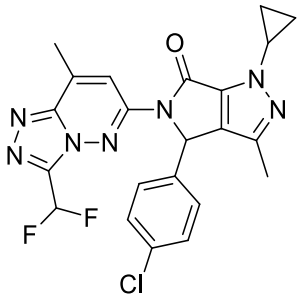
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 173 t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 183 t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



Paso 195.1: 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (Combi-Blocks) (60 g, 361 mmol) se disolvió en monohidrato de hidrazina (Aldrich) (335 ml, 5.411 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h, formando un precipitado blanco. La mezcla de reacción

se diluyo con agua y los productos precipitados se aislaron mediante filtración. El producto sólido crudo se suspendió en EtOH y se dejó en un baño de ultrasonido durante 1 h. El producto deseado (22,4 g) se obtuvo después de la filtración y el secado bajo vacío como un sólido de color beige. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s,2 H) 2.05 (s, 3 H).

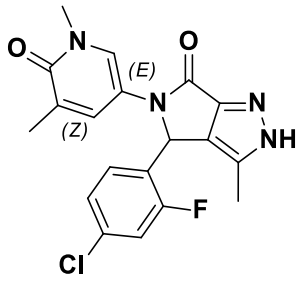
Paso 195.2: 6-cloro-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina A una suspensión de color beige de 6-cloro-3-hidrazinilo-4-metil-piridazina (paso 195.1) (22.44 g, 127 mmol) en dioxano (250 ml) se añadió ácido difluoroacético (Aldrich) (9.40 ml, 146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se calentó hasta 120 °C durante 2.5 h. Al calentar, la suspensión se convirtió en una solución de color rojo-naranja. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et_2O (80 ml) y la suspensión se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se suspendió en hexanos y se filtró de nuevo. Después de lavados repetidos con hexanos, se obtuvo el compuesto titulo como un sólido de color naranja.
t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 219.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6)* δ ppm 7.66 (t, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 2.71 (s, 3H) 2.51 (s, 3H).

Paso 195.3: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4 ,5-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol-6 (1H)-ona (Paso 23.9) (200 mg, 0.695 mmol), 6-cloro-3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4] triazolo [4,3-b] piridazina (Etapa 195.2) (190 mg, 0.869 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (Aldrich) (63.6 mg, 0.070 mmoles), fosfato de xanteno (Aldrich) (97 mg, 0.167 mmol) y carbonato de cesio (Fluka) (453 mg, 1.390 mmol) se disolvieron en dioxano (3.5 ml) en atmósfera de argón. La solución de color negro se agitó a 100 ºC durante 5.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de $NaHCO_3$. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sistema de Flashmaster ISCO; columna de 40 g. solvente A: hexano; disolvente B: EtOAc. gradiente (% B): 0% durante 2 min, 0-25% durante 13 minutos, 25% durante 5 min, 25-50% durante 15 min, 50% durante 10 min; flujo de 40 ml / min. Detección: 254 nm, 280 nm). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto resultante se sometió entonces a HPLC preparativa (columna: Waters Sunfire C18, 5 um, 30x100 mm; disolvente A: Agua + 0.1% TFA; solvente B: Acetonitrilo + 0.1% TFA. gradiente (% B): 50-70% en 16 minutos: de flujo 50 ml por min se recolectaron las fracciones que contenían el

producto, se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 470.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 1.10-1.21 (m, 2 H) 1.28-1.40 (m, 2 H) 1.99 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.86 (tt, J=7.24, 3.70 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.24-7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

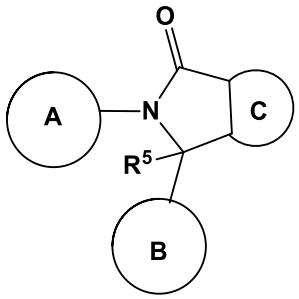
Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 170,1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 15% B durante 1 min, 15-20% B en 6 min, 20-50% B en 1 min, 50% B durante 1,5 min, 50%-15% B en 1 min, 15% B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 ml / min) para proporcionar 147 mg del compuesto del título t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

REIVINDICACIONES:

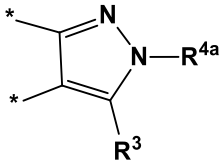
1. un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



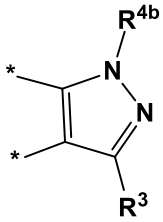
(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de

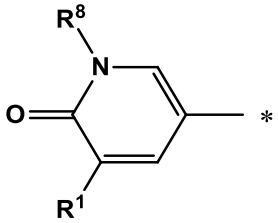


i.

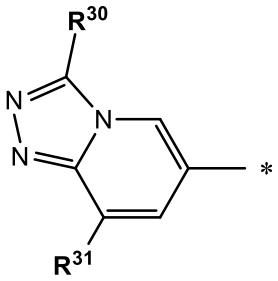


y ii. ;

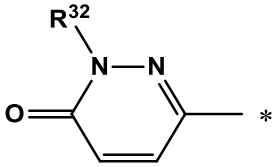
A se selecciona a partir de:



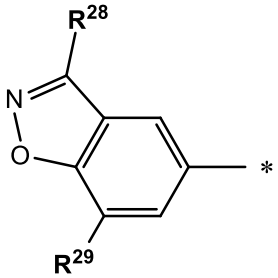
,



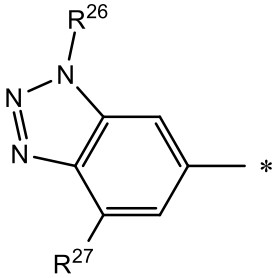
,



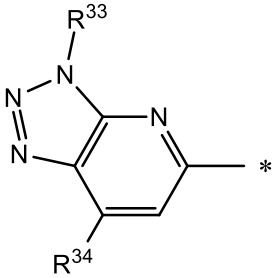
,



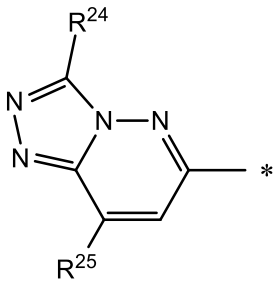
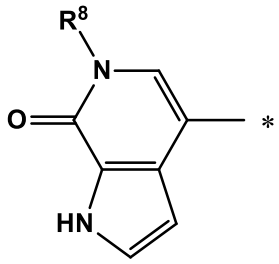
,



,

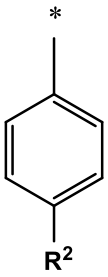
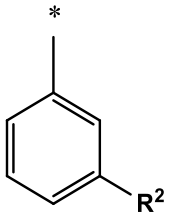
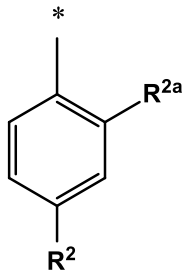


,

y ;

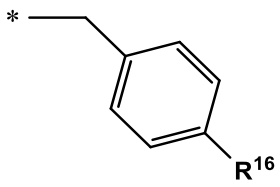
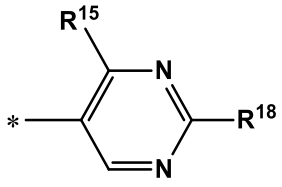
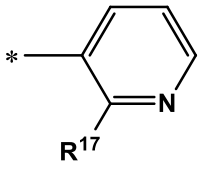
B se selecciona a partir de

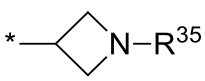
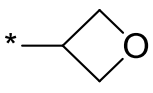
, y ;

R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF3, isopropilo,-OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

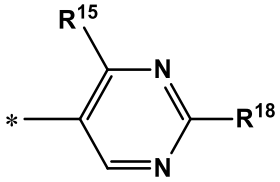
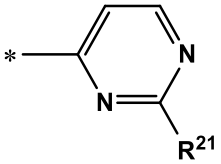
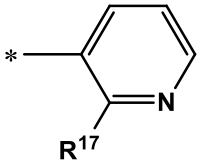
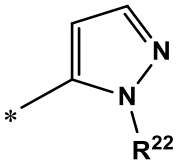




, , ,

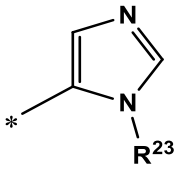
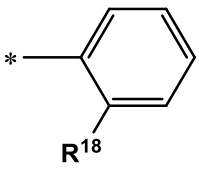
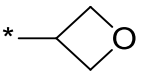
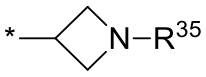



y ;

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C1-C4), cicloalquilo(C3-C6),-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,-(CH_2)-CH(OH)-CF_3,,-C(O)-$NH(CH_3)$,-C(O)-$N(CH_3)_2$,

, , , ,

, , y ;

R^5 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R^2 se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor,-O-CF_3 y-CF_3;

R^{2a} es flúor;

R^8 es metilo;

R^{15}, R^{16}, R^{18} y R^{21} son todos metoxilo;

R^{17} es metilo o metoxilo;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} y R^{33} son todos metilo;

R^{24} es metilo o –CHF_2;

R^{25} es metilo o-NR^9R^{10};

R^{29} es H o metilo;

R^{31} es H, metilo o metoxilo;

R^{34} es H o metilo;

R^{9} es H o metilo;

R^{10} es H, metilo o-C(O)-(C_1-C_3)alquilo;

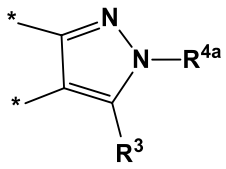
R^{35} es H, metilo,-$C(O)CH_3$ o-$C(O)OCH_2CH_3$;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

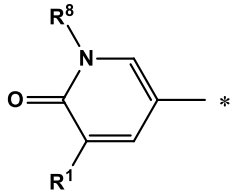
con la condición que

cuando el anillo C es i:



,

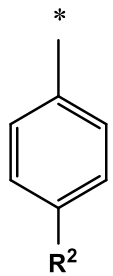
A es:



,

R^{1} se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:

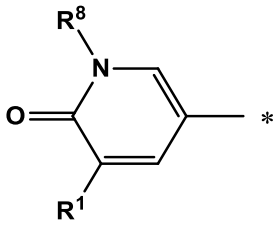
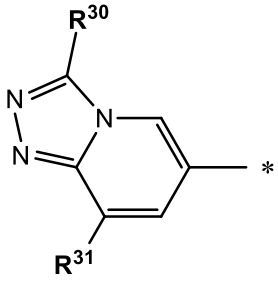
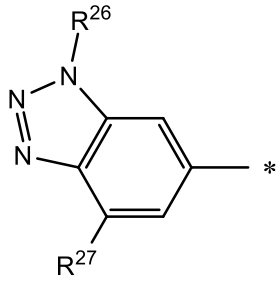
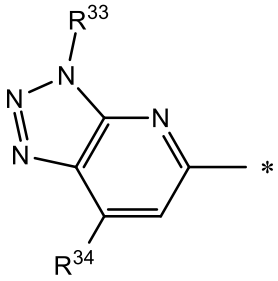
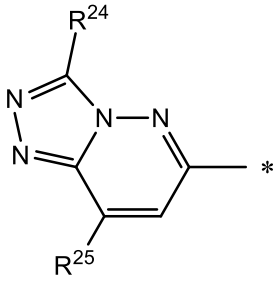


R^{2} es cloro, flúor o-CF_3,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

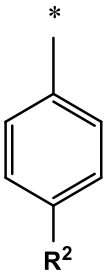
luego R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CH_2F,-CF_3,-OH, etoxilo, metoxilo,-CH_2OCH_3 y-CH_2OH.

2. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde A se selecciona a partir de

y .

3. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B es

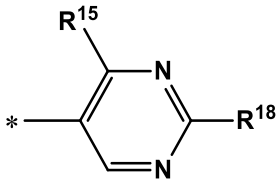


.

4. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2 y 3, en donde R^3 se selecciona a partir de metilo,

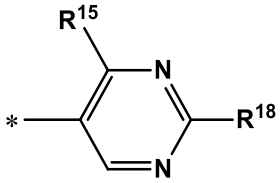
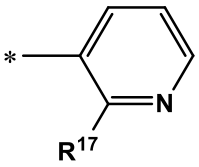
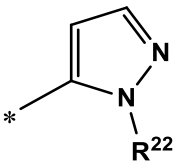
etilo, isopropilo y metoxilo, o se selecciona a partir de H, metilo, etilo,-CF_3,-OH, etoxilo y metoxilo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2, 3 y 4, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y



.

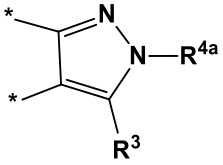
6. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1, 2, 3 y 4, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo,-$(CH_2)_2$-OH,-$(CH_2)_2$-O-CH_3,


, 
y 
.

7. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 6, en donde R^1 es metilo o cloro.

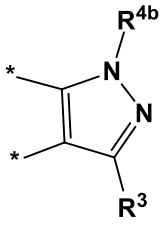
8. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 7, en donde R^2 es cloro.

9. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 8, en donde el anillo C es i:



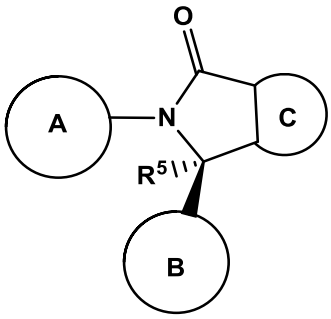
.

10. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 8, en donde el anillo C es ii:



.

11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones1 a 10, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):



(Ia).

12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibenzil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 4: 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 5: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 6: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 7: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 9: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 10: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 11: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 13: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 14: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 16: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 17: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 19: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 20: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 23: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 24: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 26: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 27: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 28: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 30: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 31: 4-(4-clorofenil)-5-(5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 32: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 34: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 35: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 36: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 37: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 38: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 40: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 42: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 43: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 44: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 45: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 46: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 49: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 51: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 52: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 53: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 54: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-5-(3-metilbenzo[d]-isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 55: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 56: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 57: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 58: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 60: 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 62: (R)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 63: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 64: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 65: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 66: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 67: 4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridin-6-il)-3-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 68: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 69: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 70: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 71: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 72: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 73: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-hidroxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 74: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 76: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 77: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metoxi-2-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 78: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 79: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)-3-etil-2-(2-hidroxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 81: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 82: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 84: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 85: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 86: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 87: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-1-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 88: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-2-(2-metoxietil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 89: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 90: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 91: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 92: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 93: 4-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 94: 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 96: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 97: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 98: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 102: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-

metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 107: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 108: 4-(4-clorofenil)-3-etil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 110: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 111: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 112: (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(metil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo 113: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 114: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 115: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 116: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 117: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 119: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 120: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 122: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 125: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 126: N-(6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5-(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)acetamida

Ejemplo 128: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 130: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-onaEjemplo 133: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 134: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 135: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 136: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 137: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(oxetan-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 138: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 139: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 140: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 141: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 142: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 143: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 144: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 145: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-

oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 148: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 149: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida

Ejemplo 151: 1-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 152: 2-(azetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 153: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 154: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 155: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 156: 3-(4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 157: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 158: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-2-(1-metilazetidin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 159: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(fluorometil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 160: 4-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

Ejemplo 161: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-5-(3-metil-8-(metilamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 162: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 163: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 164: (R)-4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 165: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 166: (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 167: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 168: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 169: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 170: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 171: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 172: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 173: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 176: 1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 177: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 178: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 179: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 180: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 181: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-

metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 182: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 183: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 184: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 185: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 186: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 187: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxifenil)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 188: (S)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 189: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 190: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 191: (S)-4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 192: (S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-etil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

Ejemplo 193: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 194: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Ejemplo 195: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

y

Ejemplo 196: 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más co-agentes terapéuticamente activos, en particular agentes anticancerígenos.

15. Un método de modular la actividad de proteínas BET un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un método de tratar el cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

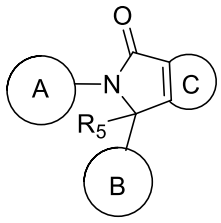
17. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.

18. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de cáncer.

19. El uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Resumen

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

un método para fabricar los compuesto de la invención, y sus usos terapéuticos. La presente invención además proporciona una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 December 2014 (04.12.2014)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2014/191896 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/061717

(22) International Filing Date:
26 May 2014 (26.05.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
13169364.0 27 May 2013 (27.05.2013) EP
13177673.4 23 July 2013 (23.07.2013) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants *(for US only)*: **BLANK, Jutta** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **BORDAS, Vincent** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, NIBR Klybeck, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **COUESTA, Simona** [IT/CH]; Novartis Pharma AG, NIBR Klybeck, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GUAGNANO, Vito** [IT/CH]; Novartis Pharma AG, NIBR Klybeck, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RUEEGER, Heinrich** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, NIBR Klybeck, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, NIBR Klybeck, Novartis Institutes for Biomed. Research, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

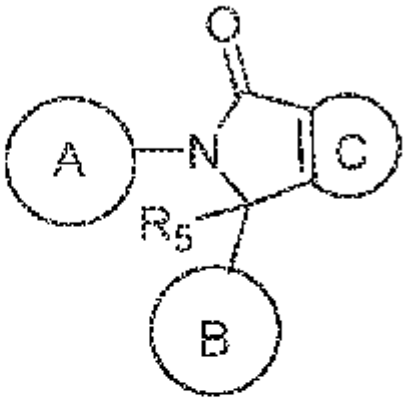
(74) Common Representative: **NOVARTIS AG**; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLOPYRROLIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF DISEASE

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.



(I)

WO 2014/191896 A1

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Pyrazolopyrrolidine Derivatives and their Use in the Treatment of Disease

FIELD OF THE INVENTION

The invention provides pyrazolopyrrolidine derivatives and their use as BET inhibitors, for the treatment of conditions or diseases such as cancer.

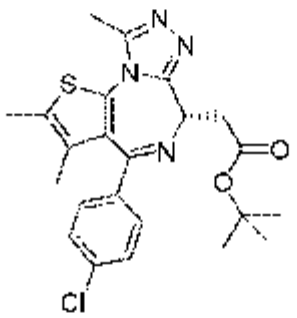
BACKGROUND OF THE INVENTION

BET proteins are proteins encoded by either of the genes BRD2, BRD3, BRD4, or BRDT. Each of these proteins bears two N-terminal bromodomains. Bromodomains comprise of a conserved ~110 amino acid segment found in at least 42 diverse proteins that specifically interact with acetylated lysines that occur for example on histone tails (Filippakopoulos and Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692–2704). Histones are a constituent part of chromatin and their covalent modifications including lysine acetylation regulate gene transcription. Bromodomains are thus believed to regulate transcription by recruiting proteins to genes that are marked with specific patterns of lysine acetylation.

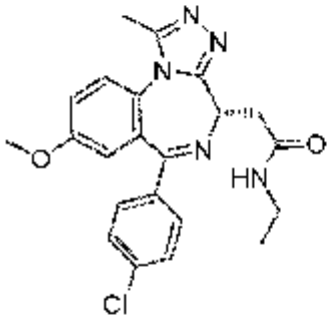
Several published reports have linked the BET protein family to diseases including cancer, metabolic disease and inflammation. Oncogenic fusions of BRD4 or BRD3 and the Nuclear protein in Testis (NUT) gene caused by chromosomal translocations are underlying an aggressive cancer named NUT midline carcinoma (French et al., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). The BRD3/4 bromodomains are preserved in these fusion proteins, and their inhibition either by knockdown or with the selective BET bromodomain inhibitor JQ1 leads to death and/or differentiation of these cancer cells both in vitro and in animal tumour models (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73). JQ1 and several other selective BET inhibitors have been shown to bind to BET bromodomains and thereby prevent acetyl-lysine binding, which prevents BET proteins from interacting with chromatin and thereby regulating transcription. BRD4 was also identified from an RNAi screen as a target in acute myeloid leukemia (AML) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). This finding was validated *in vitro* and *in vivo* using the BET inhibitor JQ1 and another selective BET inhibitor named I-BET151 that is chemically unrelated to JQ1 (Dawson et al., Nature, 478 (2011), 529-33). These and other studies showed that BET inhibitors have broad anti-cancer activity in acute leukemias, multiple myeloma and other hematological malignancies. In several cancer models an acute downregulation of the oncogenic transcription factor Myc upon BET inhibition has been observed (Delmore et al., Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 108 (2011), 16669-74). More recent studies suggest that the therapeutic potential of BET inhibitors extends to other cancer indications, for example lung and brain cancer.

Another BET inhibitor named I-BET762 that is closely related to JQ1 in chemical structure and the manner in which it binds to BET bromodomains, was reported to modulate expression of key inflammatory genes and thereby protect against endotoxic shock and bacteria-induced sepsis in mouse models (Nicodeme et al., Nature, 468 (2010), 1119-23). This body of data has been used to support the clinical evaluation of the BET inhibitor RVX-208 in clinical trials in patients suffering from atherosclerosis, coronary artery disease, dyslipidemia, diabetes, and other cardiovascular diseases (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 and www.clinicaltrials.gov). Both RVX-208 and I-BET762 have been shown to upregulate Apolipoprotein A-I, which is critically involved in reducing the tissue levels of cholesterol. Finally, BET proteins have been linked to propagation and transcription regulation of several viruses, and therefore it is believed that BET inhibitors could have anti-viral activity (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

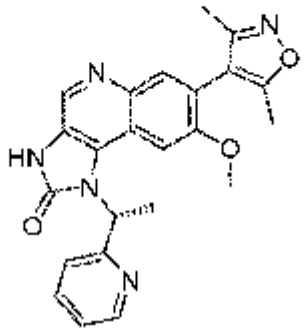
In summary, inhibitors of BET bromodomains have therapeutic potential in several human diseases.



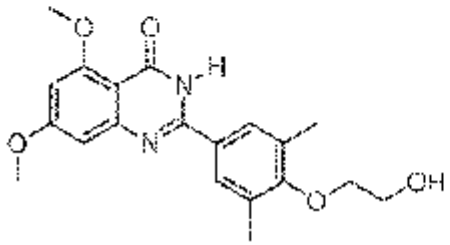
JQ1



I-BET762



I-BET151



RVX-208

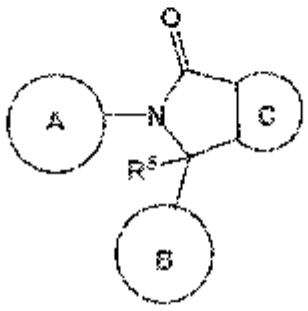
There remains a need for new treatments and therapies for the treatment of cancer. The invention provides compounds as BET inhibitors, pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions thereof and combinations thereof. The invention further provides methods of treating, preventing or ameliorating cancer, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a BET inhibitor.

Various embodiments of the invention are described herein. Particularly interesting compounds of the invention have good potency in the biological assays described herein. In another aspect they should have a favourable safety profile. In another aspect, they should possess favourable pharmacokinetic properties.

WO2013/08014A1 discloses pyrazolopyrrolidine compounds, capable of inhibiting the interaction between p53, or variants thereof, and MDM2 and/or MDM4.

SUMMARY OF THE INVENTION

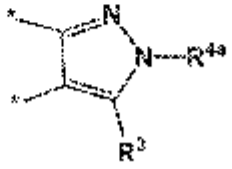
According to a first aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



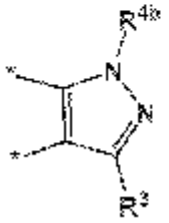
(I)

wherein

ring C is selected from

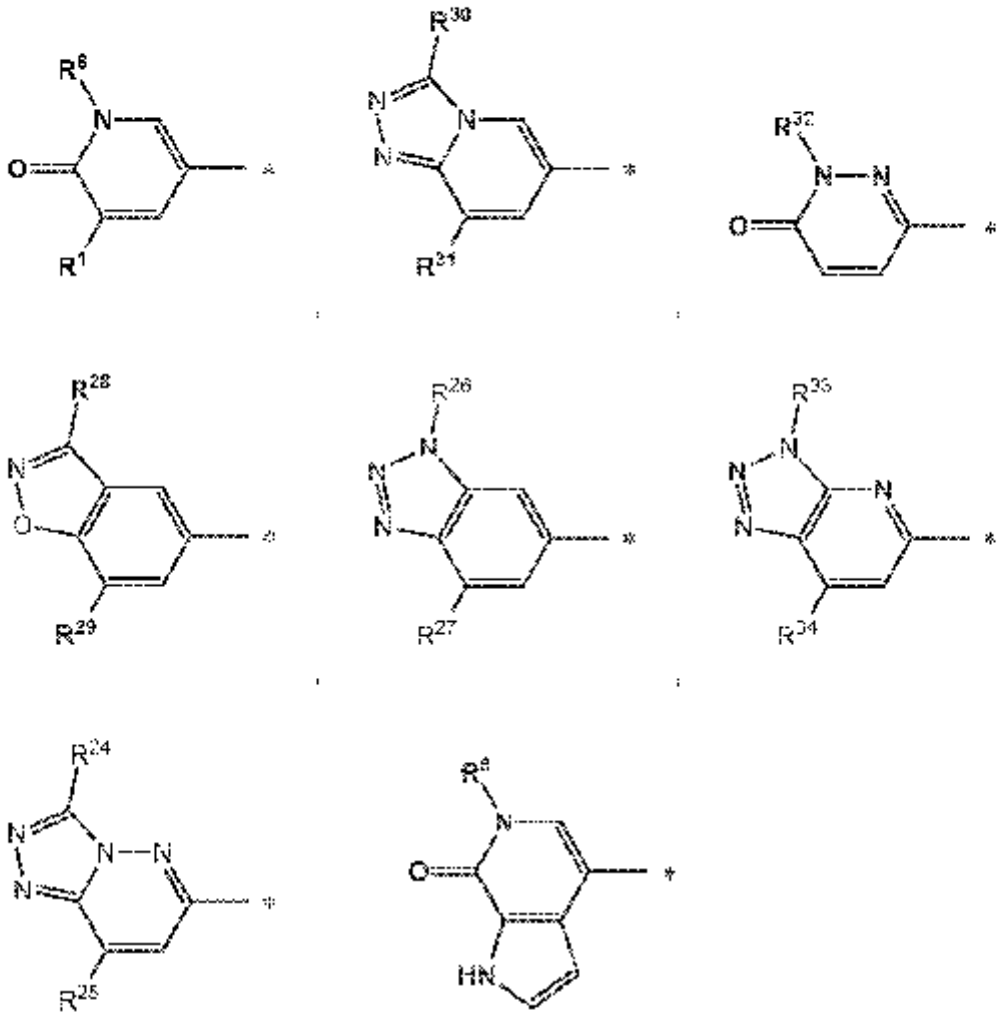


i. and



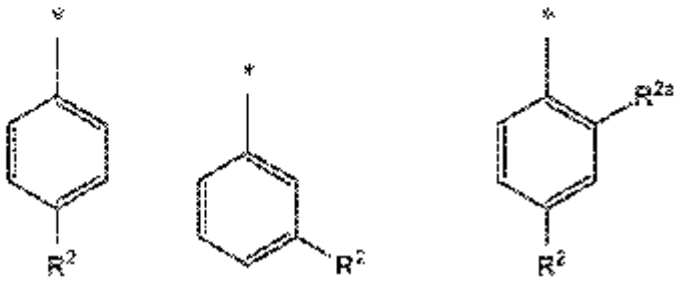
ii. ;

A is selected from



and ;

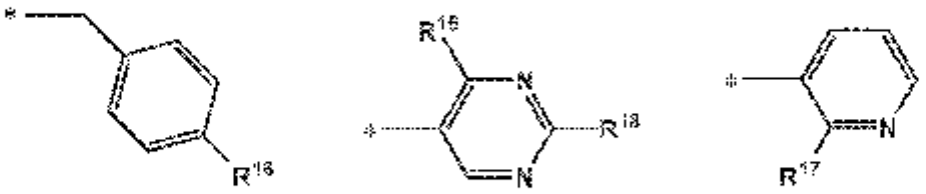
B is selected from



and ;

R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CH_2F$, -CF3, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy, cyclopropyl, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$;

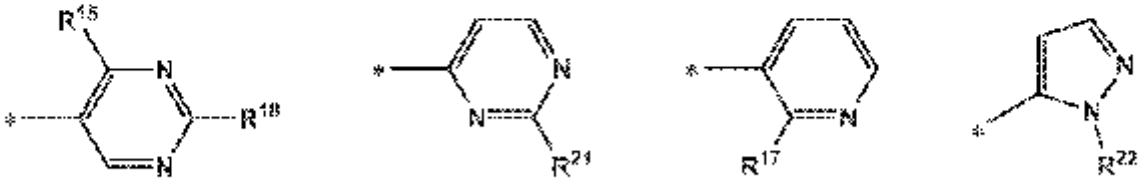
R^{4a} is selected from H, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$,

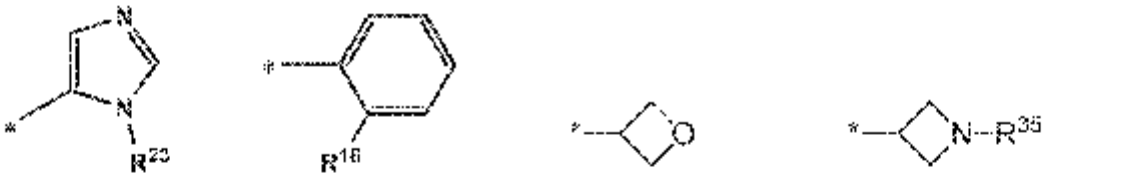




and ;

R^{4b} is selected from H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3, $-(CH_2)$-CH(OH)-CF_3, -C(O)-$NH(CH_3)$, -C(O)-$N(CH_3)_2$,





and ;

R^5 is H;

R^1 is selected from H, methyl, chloro and fluoro;

R^2 is selected from bromo, chloro, fluoro, -O-CF_3 and -CF_3;

R^{2a} is fluoro;

R^6 is methyl;

R^{15}, R^{16}, R^{18} and R^{21} are all methoxy;

R^{17} is methyl or methoxy;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} and R^{33} are all methyl;

R^{24} is methyl or $-CHF_2$;

R^{25} is methyl or $-NR^9R^{10}$;

R^{29} is H or methyl;

R^{31} is H, methyl or methoxy;

R^{34} is H or methyl;

R^9 is H or methyl;

R^{10} is H, methyl or $-C(O)-(C_1-C_3)$alkyl;

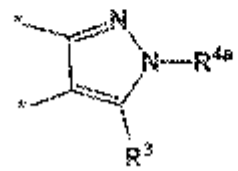
R^{35} is H, methyl, $-C(O)CH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$;

and

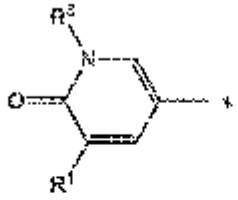
* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule;

with the proviso that

when ring C is i:

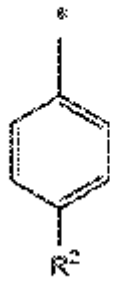


A is:



R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro.

B is:



R^2 is chloro, fluoro or $-CF_3$,

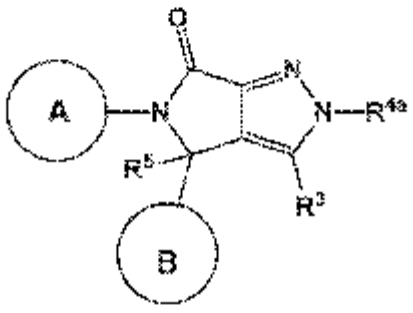
and the remaining substituents are as defined herein,

then R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CH_2F$, $-CF_3$, -OH, ethoxy , methoxy, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to the definition of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or subformulae thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

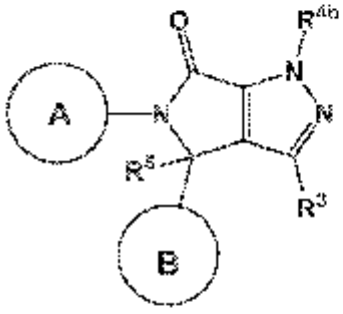
In another embodiment, the invention provides a combination, in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or subformulae thereof and one or more therapeutically active agent.

Therefore according to the first aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the following formulae:



(Ii)

and



(Iii)

.

The data disclosed in WO2013/08014A1 show that one enantiomer of the pyrazolopyrrolidine compounds possesses greater p53-MDM2 and p53-MDM4 activity. For examples 139, 140, 141, 142, 143 and 144 , the (S)-enantiomer shows significantly greater activity. Surprisingly, for

the compounds of the present invention, the optical antipode to the preferred p53-MDM2 inhibitors was found to possess significantly greater activity as BRD4 inhibitors.

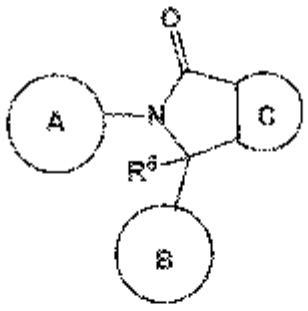
For example, (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (example 48) and (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 49) have an IC_{50} of >6.7μM and 0.017μM respectively (see table 1, below)

DETAILED DESCRIPTION

Described below are a number of embodiments (E) of the first aspect of the invention, where for convenience E1 is identical thereto.

E1 A compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

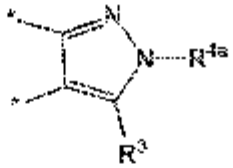
E1.1 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1



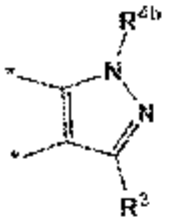
(I)

wherein

ring C is selected from

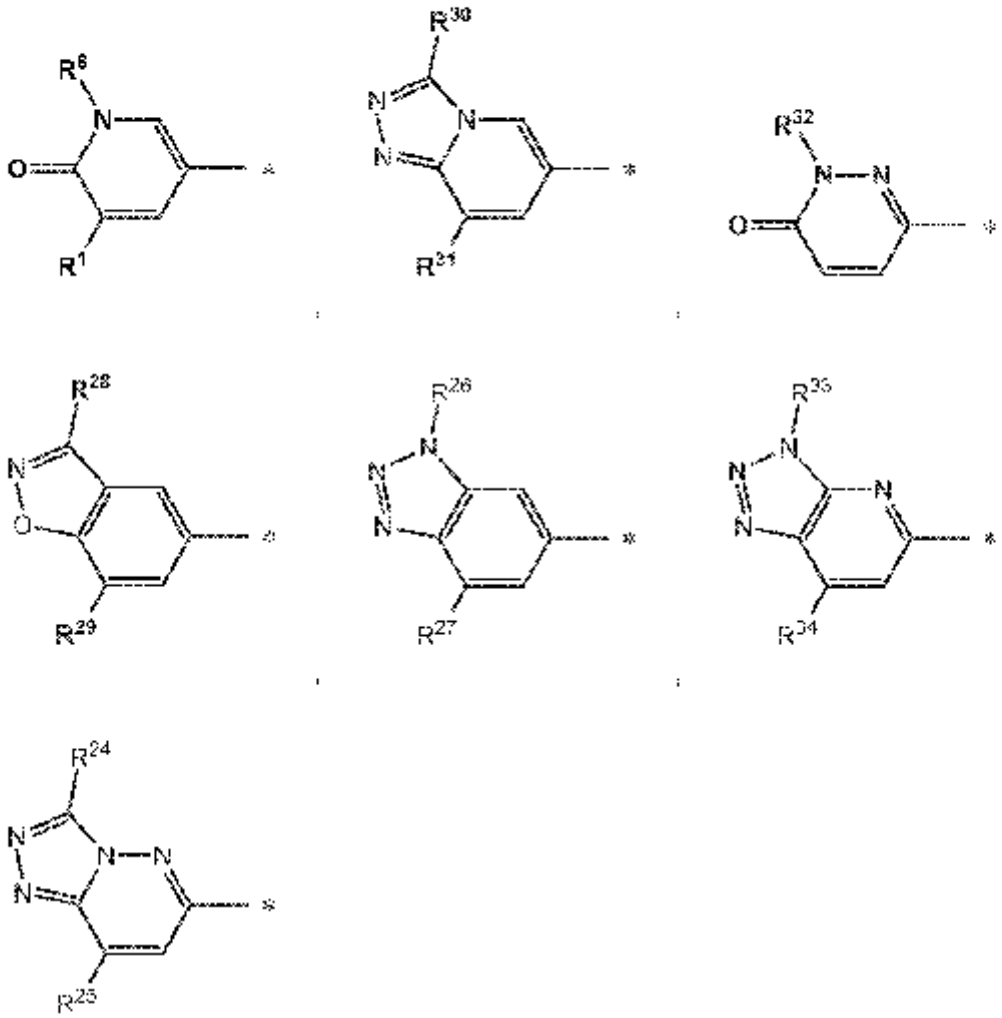


i. and

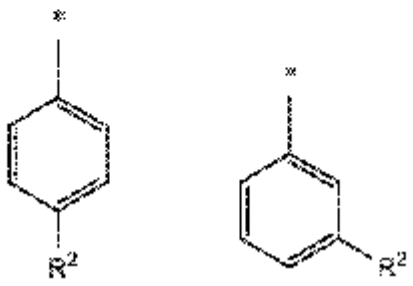


ii. ;

A is selected from



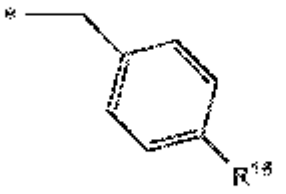
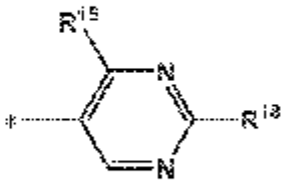
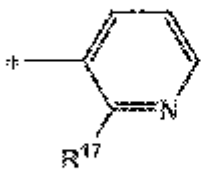
B is selected from



and ;

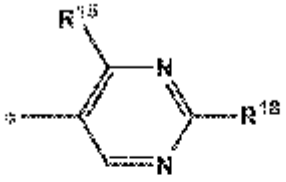
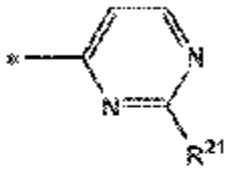
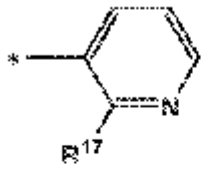
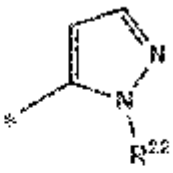
R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy, cyclopropyl, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$, or R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy and cyclopropyl;

R^{4a} is selected from H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_2\text{-}O\text{-}CH_3$,

and ;

R^{4b} is selected from H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,

and ;

R^5 is H;

R^1 is selected from H, methyl, chloro and fluoro;

R^2 is selected from chloro, -O-CF_3, -CF_3;

R^6 is methyl;

R^{15}, R^{16}, R^{18} and R^{21} are all methoxy;

R^{17} is methyl or methoxy;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} and R^{33} are all methyl;

R^{25} is methyl or -NR^9R^{10};

R^{29} is H or methyl;

R^{31} is H, methyl or methoxy;

R^{34} is H or methyl;

R^{8} is H or methyl;

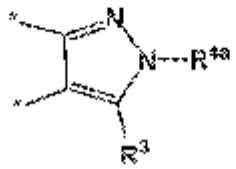
R^{10} is H, methyl or -C(O)-(C_1-C_5)alkyl;

and

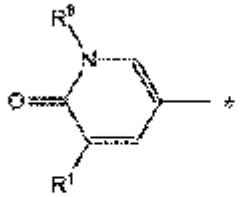
* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule;

with the proviso that

when ring C is i:

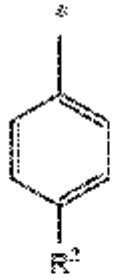


A is:



R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro.

B is:

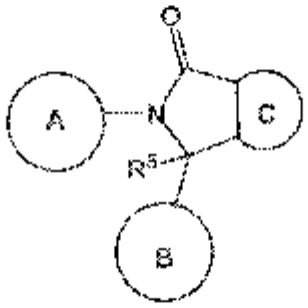


R^2 is chloro or -CF_3,

and the remaining substituents are as defined herein.

then R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy, methoxy, CH_2OCH_3 and $-CH_2OH$, or R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy.

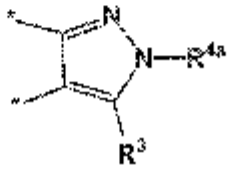
E1.2 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1



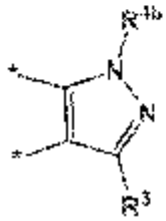
(I)

wherein

ring C is selected from

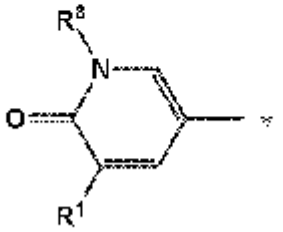


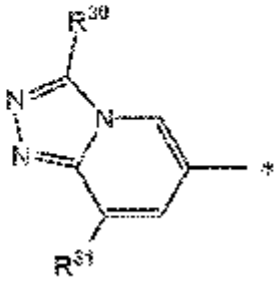
i.

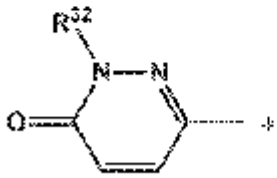


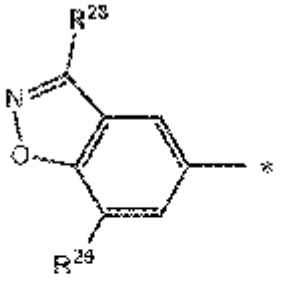
and ii. ;

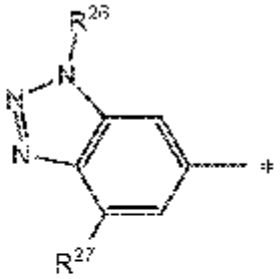
A is selected from

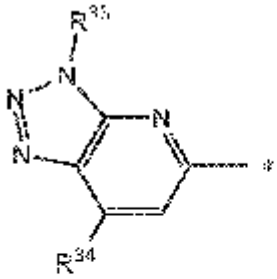


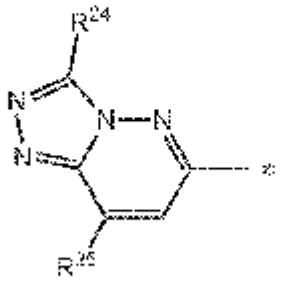






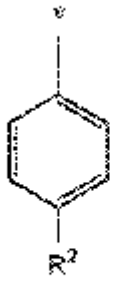


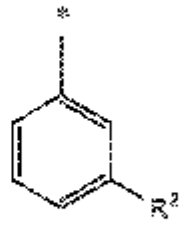




;

B is selected from

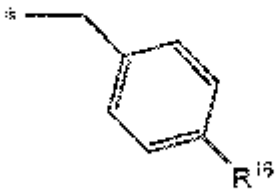


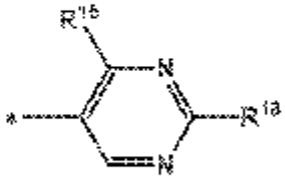


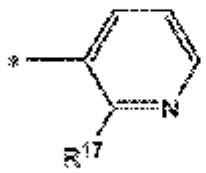
and ;

R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy and cyclopropyl;

R^{4a} is selected from H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3,

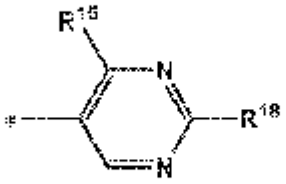
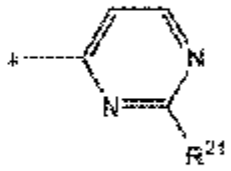
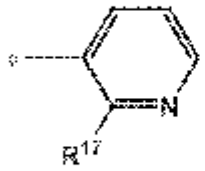
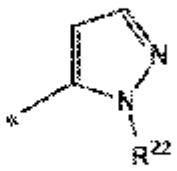
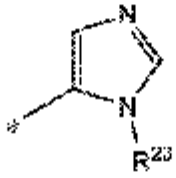






and ;

R^{4b} is selected from H, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3,

and ;

R^5 is H;

R^1 is selected from H, methyl, chloro and fluoro;

R^2 is selected from chloro, -O-CF_3, -CF_3;

R^8 is methyl;

R^{15}, R^{16}, R^{18} and R^{21} are all methoxy;

R^{17} is methyl or methoxy;

R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} and R^{33} are all methyl;

R^{25} is methyl or -NR^9R^{10};

R^{29} is H or methyl;

R^{31} is H, methyl or methoxy;

R^{34} is H or methyl;

R^9 is H or methyl;

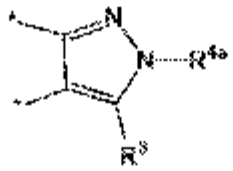
R^{10} is H, methyl or -C(O)-(C_1-C_3)alkyl;

and

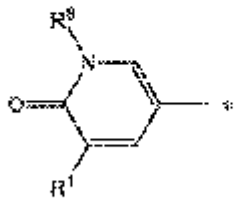
* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule;

with the proviso that

when ring C is i:

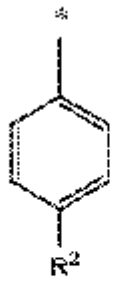


A is:



R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro,

B is:

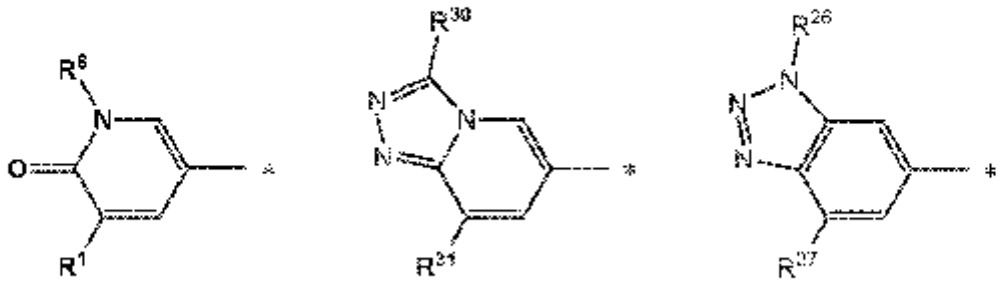


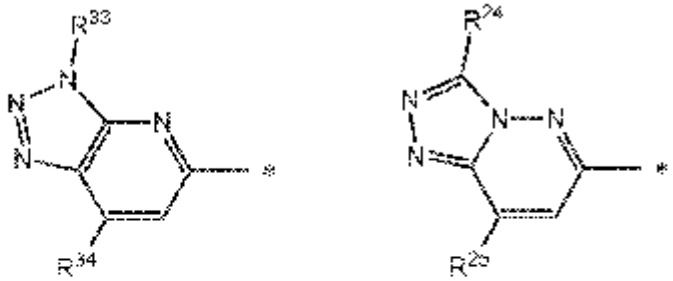
R^2 is chloro or $-CF_3$,

and the remaining substituents are as defined herein,

then R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy.

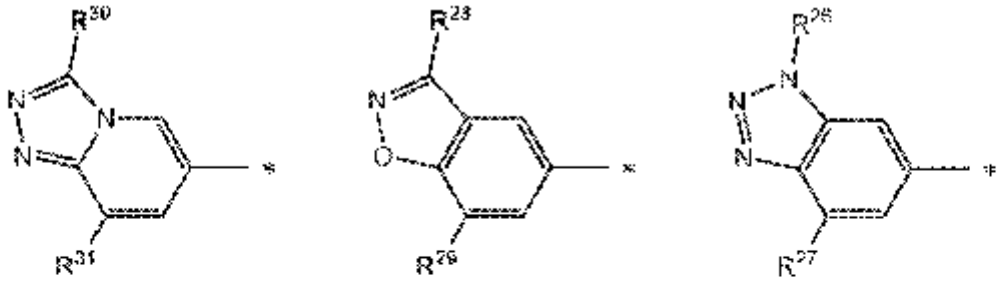
E2 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1, E1.1 or E1.2, wherein A is selected from

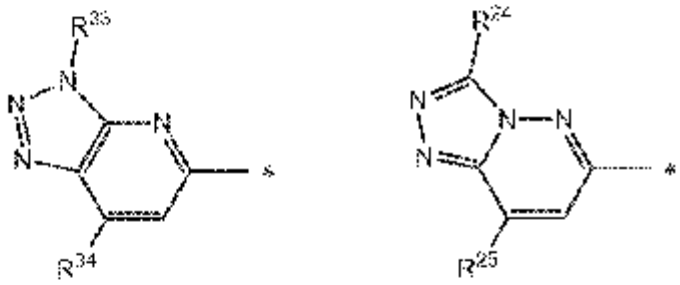




and ;

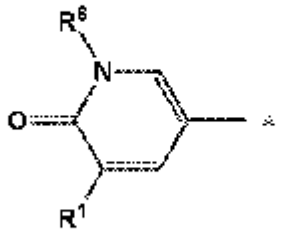
or A is selected from



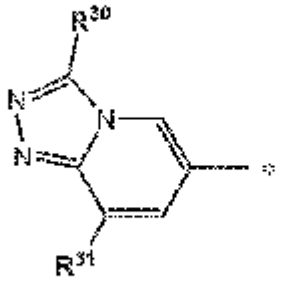


and .

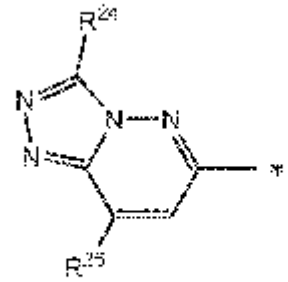
E3 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1 or E1.1 or E1.2, wherein A is



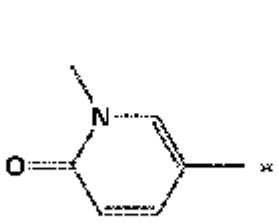
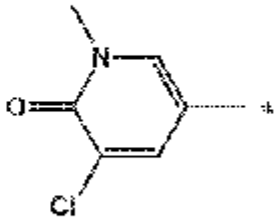
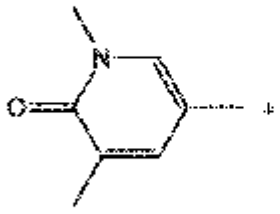
E4 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1 or E1.1 or E1.2, wherein A is

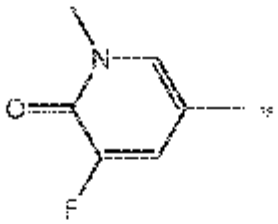
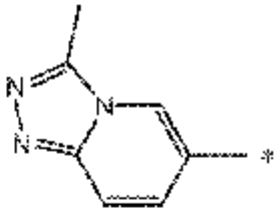
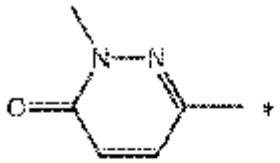


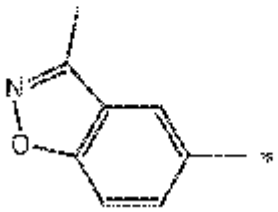
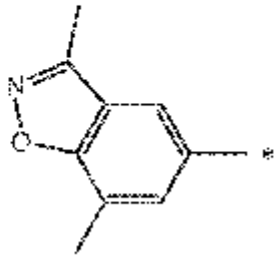
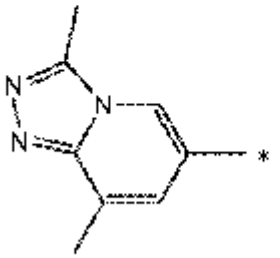
E5 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1 or E1.1 or E1.2, wherein A is

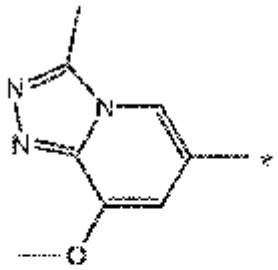
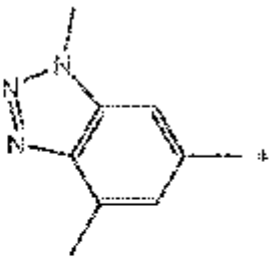
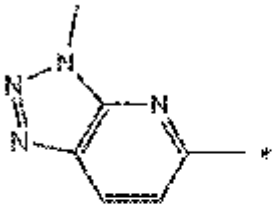


E6 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1 or E1.1 or E1.2, wherein A is selected from

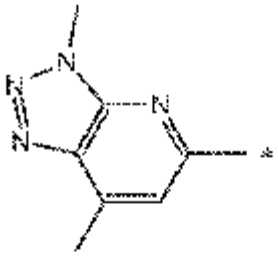
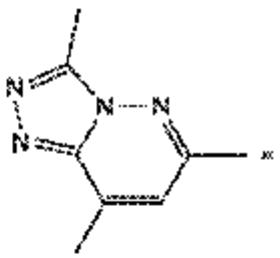
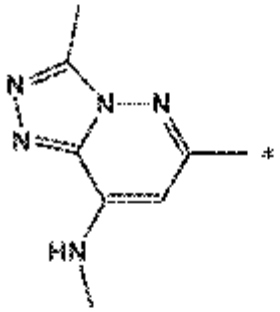




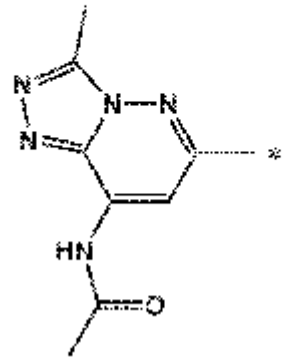




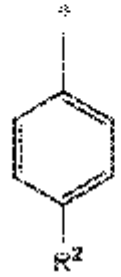
5

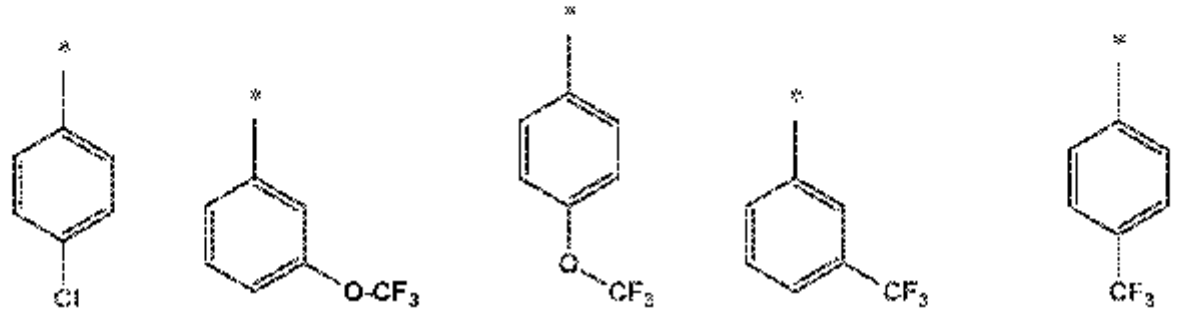
and



E7 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 or E6, wherein B is

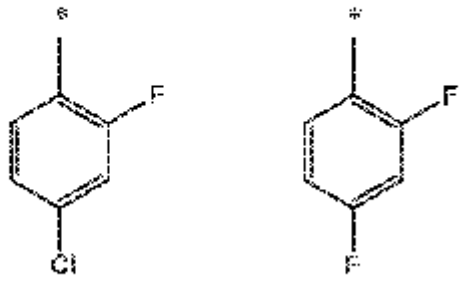


E8 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 . E2, E3, E4, E5 or E6, wherein B is selected from



, , , , and ;

or B is selected from

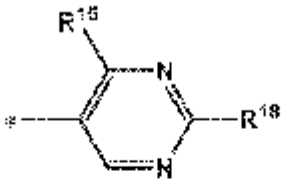


and

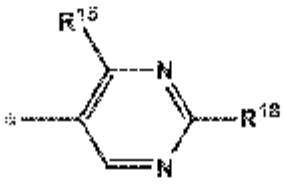
E9 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E8, wherein R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy and cyclopropyl, or R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl and methoxy, or R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy.

E10 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E9, wherein R^3 is methyl.

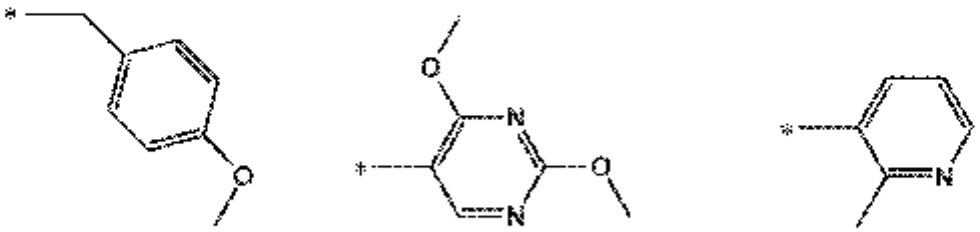
E11 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4a} is selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl and



E12 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E11, wherein R^{4a} is selected from cyclopropyl and

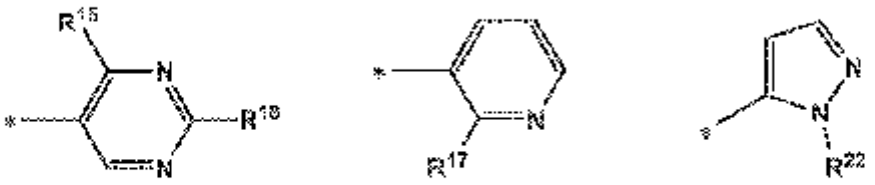


E13 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4a} is selected from H, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3,



and

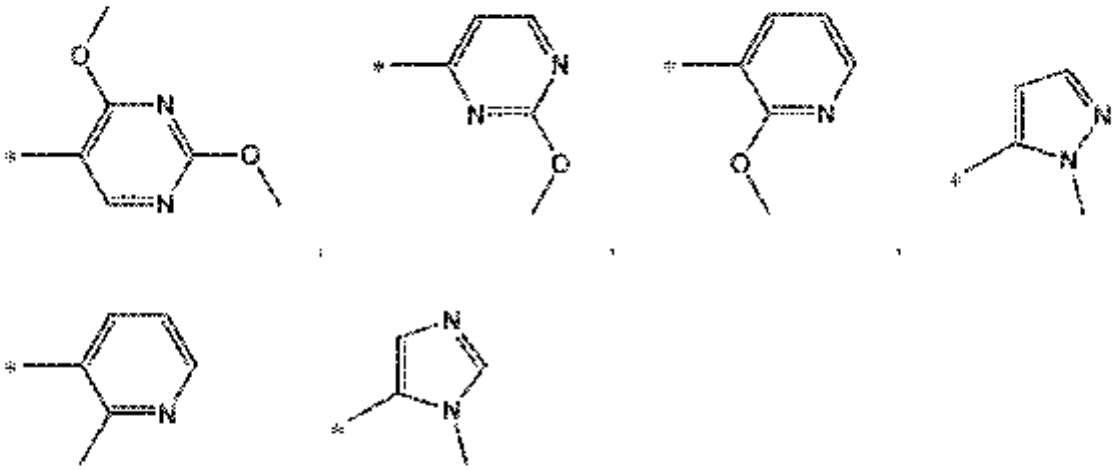
E14 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4b} is selected from ethyl, isopropyl, cyclopropyl, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$,



and

E15 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2 to E10 and E14, wherein R^{4b} is cyclopropyl.

E16 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4b} is selected from H, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, cyclobutyl, $-(CH_2)_2-O-CH_2-CF_3$,



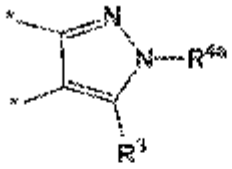
and

E17 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2, E3 and E7 to E16, wherein R^1 is methyl or chloro.

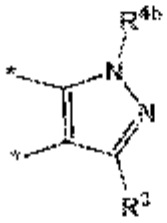
E18 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2, E3 and E7 to E17, wherein R^1 is methyl.

E19 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2, E3 and E7 to E18, wherein R^2 is chloro.

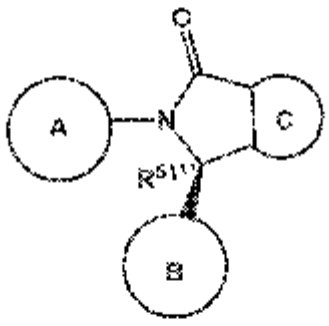
E20 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2 to E13 and E17 to E19, wherein ring C is i:



E21 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 , E2 to E10 and E14 to E19, wherein ring C is ii:



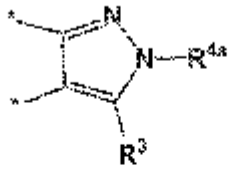
E22 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E21, wherein the stereochemistry is as shown in formula (Ia):



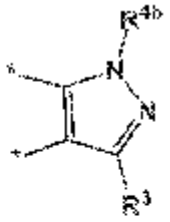
(Ia).

E23 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E21, wherein the compound is present as the racemate of the 2 enantiomeric forms (Ia) and (Ib) disclosed herein.

E24 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2, E2 to E3 and E6 to E23, with the proviso that when ring C is selected from

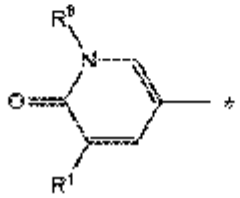


i.



or ii .

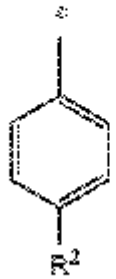
and A is:



.

R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro.

B is:



R^2 is chloro or $-CF_3$,

and the remaining substituents are as defined herein,

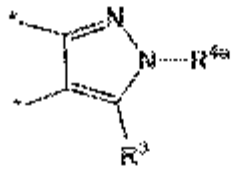
then R^2 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy, or R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy, methoxy, CH_2OCH_3 and CH_2OH, or R^3 is selected from R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CH_2F$, -CF3, -OH, ethoxy, methoxy, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$;

.

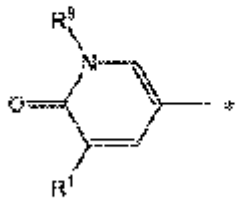
E25 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E11 to E20, E22 and E23,

with the proviso that

when ring C is i:

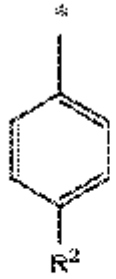


A is:



R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro,

B is:



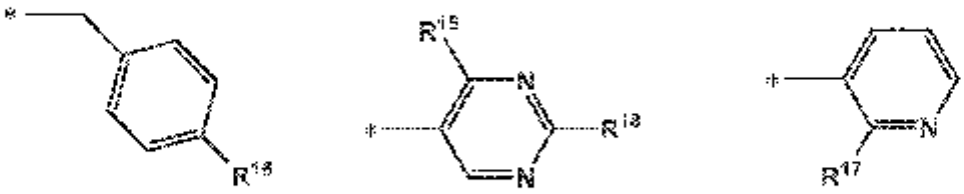
R^2 is chloro or $-CF_3$,

and the remaining substituents are as defined herein,

then R^3 is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy.

E26 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4a} is selected from H, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-(CH_2)_2-OH$ and $-(CH_2)_2-O-CH_3$;

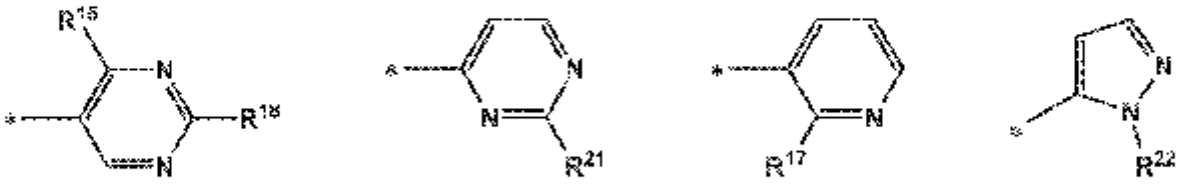
or R^{4a} is selected from

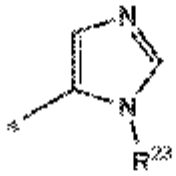


and

E27 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2 and E2 to E10, wherein R^{4b} is selected from H, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, $-(CH_2)_2$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, and $-(CH_2)_2$-O-CH_2-CF_3;

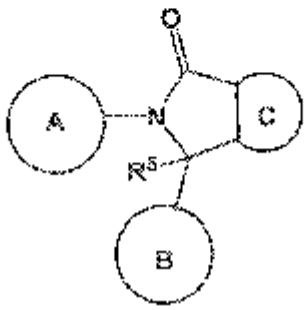
or R^{4b} is selected from





and

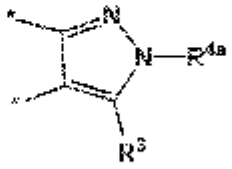
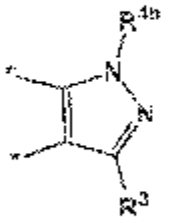
E28 a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I)

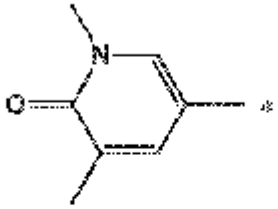
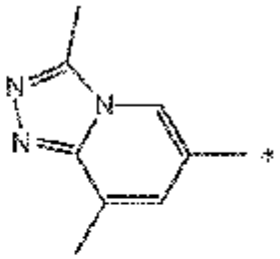
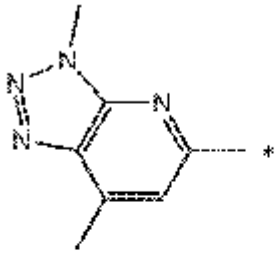
wherein

ring C is selected from

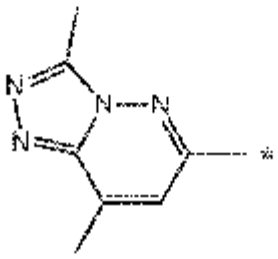



i. and ii. ;

A is selected from

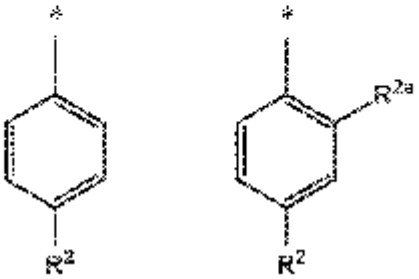




; ; and



;

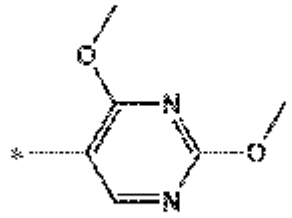
B is selected from



and ;

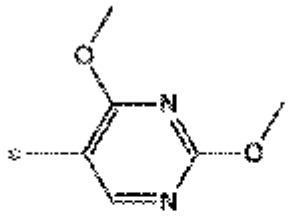
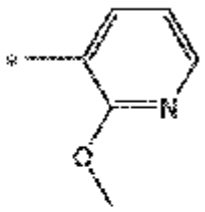
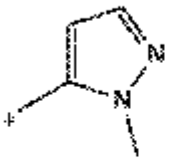
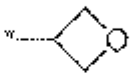
R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$;

R^{4a} is selected from (C_1-C_4)alkyl preferably methyl or isopropyl; (C_3-C_6)cycloalkyl, preferably cyclopropyl; and



;

R^{4b} is selected from H; $(C_1$-$C_4)$alkyl, preferably ethyl or isopropyl; $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, preferably cyclopropyl; $-(CH_2)_2$-OH; $-(CH_2)_2$-O-CH_3; -C(O)-$N(CH_3)_2$;

; ; ; and ;

R^5 is H;

R^2 is selected from chloro and fluoro;

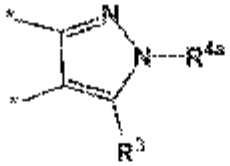
R^{2a} is fluoro;

and

* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule;

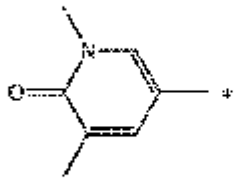
with the proviso that

when ring C is i;

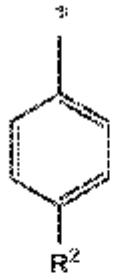


;

A is:



B is:

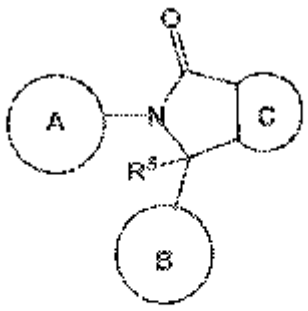


R^7 is chloro or fluoro,

and the remaining substituents are as defined herein,

then R^3 is selected from methyl, ethyl, methoxy, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$.

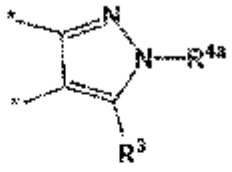
E29 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

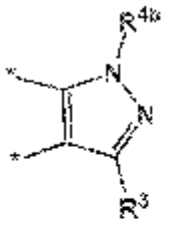


(I)

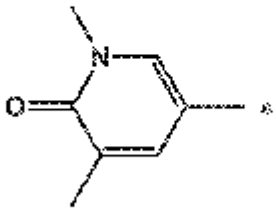
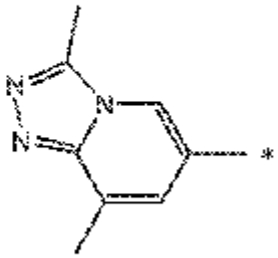
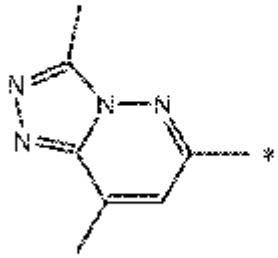
wherein

ring C is selected from



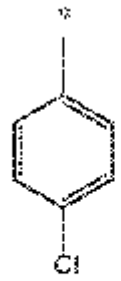
i. and ii.  ;

A is selected from

and ;

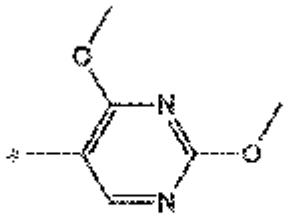
B is



;

R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$;

R^{4a} is selected from (C_3-C_6)cycloalkyl, preferably cyclopropyl, and



, ;

R^{4b} is selected from H and(C_3-C_6)cycloalkyl, preferably R^{4b} is H or cyclopropyl;

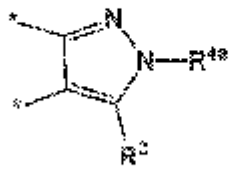
R^5 is H;

and

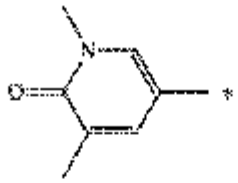
* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule:

with the proviso that

when ring C is i:

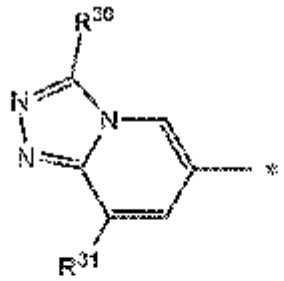


A is:

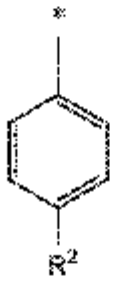


and the remaining substituents are as defined herein,
then R^3 is selected from methyl, ethyl, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$.

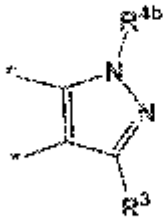
E30 A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2, E2, E4. E7, E9, E10, E15 and E21, wherein
A is



B is



C is ii:



;

R^7 is chloro, $-OCF_3$ or $-CF_3$;

R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl and methoxy, or R^3 is methyl;

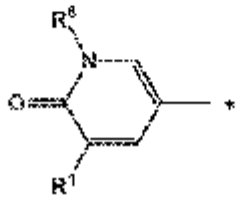
$R4^b$ is cyclopropyl;

R^{30} is methyl; and

R^{31} is H, methyl or methoxy.

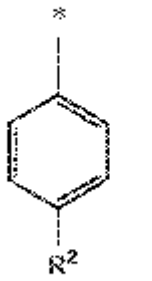
E31 A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of E1, E1.1, E1.2, E2, E3. E7, E9, E10, E15 and E21, wherein

A is



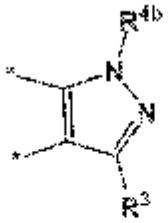
;

B is



;

C is ii:



;

R^2 is chloro, $-OCF_3$ or $-CF_3$;

R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl and methoxy, or R^3 is methyl;

$R4^b$ is cyclopropyl;

R^1 is selected from H, methyl, chloro and fluoro; and

R^8 is methyl.

E32 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1, selected from:

Example 1: 4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 2: 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 3: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 4: 4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 5: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 6: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 7: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 9: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 10: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 11: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 13: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 14: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 16: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 17: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 19: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 20: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 21: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 23: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 24: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 25: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 26: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 27: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 28: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 30: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 31: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 32: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 33: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 34: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 35: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 36: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 37: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 38: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 39: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 40: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 41: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 42: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 43: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 44: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 45: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 46: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 47: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 49: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 51: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 52: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 53: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 54: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-isopropyl-5-(3-methylbenzo-[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 55: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 56: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 57: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 58: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 59: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 60: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 62: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 63: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 64: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 65: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 66: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 67: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 68: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 69: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 70: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 71: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 72: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 73: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 74: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 76: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 77: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 78: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 79: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 80: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 81: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 82: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 83: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 84: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 85: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 86: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 87: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 88: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 89: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 90: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 91: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 92: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 93: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 94: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 95: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 96: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 97: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 98: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 100: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 101: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 102: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-pyridin-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 104: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 105: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 107: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 108: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 109: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 110: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 111: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 113: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 114: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 115: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 116: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 117: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 119: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 120: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 122: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 125: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 126: N-(6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)acetamide

Example 128: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 129: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 130: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 131: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 132: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 133: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 134: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 135: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 136: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 137: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 138: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 139: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 140: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 141: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 142: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 143: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 144: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 145: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 146: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 147: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 148: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 149: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 150: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 151: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 152: 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 153: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 154: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 155: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

Example 156: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

Example 157: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 158: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 159: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(fluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 160: 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

Example 161: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 162: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 163: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 164: (R)-4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 165: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 166: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 167: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 168: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 169: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 170: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 171: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 172: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 173: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 174: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 175: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 176: 1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 177: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 178: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 179: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 180: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 181: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 182: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 183: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 184: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 185: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 186: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 187: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 188: (S)-1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 189: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 190: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 191: (S)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 192: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 193: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 194: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 195: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

and

Example 196: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one .

E33 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1 or E32. selected from

Example 19: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 21: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 49: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 51: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 63: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 64: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 67: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 69: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 77: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 78: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 85: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 87: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 90: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 93: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 100: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 101: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 107: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 110: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 111: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 116: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 119: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 120: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 122: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 133: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 137: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 149: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 162: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 163: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 165: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 166: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 174: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 185: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

and

Example 191: (S)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one .

E34 A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to E1, E32 or E33, selected from

Example 49: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 67: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 93: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 107: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 119: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 122: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 133: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

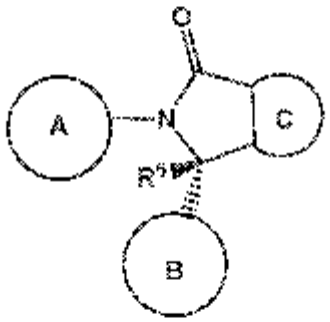
Example 163: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 165: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

and

Example 166: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one .

The present disclosure includes compounds of stereochemistry is as shown in formula (Ib):



(Ib).

Unless specified otherwise, the term "compounds of the present invention" refers to compounds of fomula (I) and subformulae thereof, and salts thereof, as well as all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), rotamers, tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions), as well as inherently formed moieties.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments of the present invention.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diasteriomeric mixtures and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

As used herein, the terms "salt" or "salts" refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. "Salts" include in particular "pharmaceutical acceptable salts". The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or

otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like.

In another aspect, the present invention provides compounds of formula I in acetate, ascorbate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, caprate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glutamate, glutarate, glycolate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, mucate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, sebacate, stearate, succinate, sulfosalicylate, sulfate, tartrate, tosylate trifenatate, trifluoroacetate or xinafoate salt form.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled

compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula (I) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula (I).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the

art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviate, inhibit, prevent and/or ameliorate a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by BET proteins, or (ii) associated with BET protein activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of BET proteins; or (2) reduce or inhibit the activity of BET proteins; or (3) reduce or inhibit the expression of BET. In another non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting the activity of BET proteins; or at least partially reducing or inhibiting the expression of BET proteins.

A "BET protein" is a protein encoded by either of the genes BRD2, BRD3, BRD4, or BRDT". Unless indicated otherwise "BET proteins" or "BET protein" are used herein in the singular and plural forms interchangeably, and the use of either is not limiting. Unless indicated otherwise "BET proteins" includes all, or any combination of, such encoded proteins.

As used herein, the term "(C_3-C_6)cycloalkyl" refers to saturated monocyclic hydrocarbon groups of 3-6 carbon atoms. Exemplary C_{3-6}cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, the term "(C_1-C_4)alkyl" refers to a fully saturated branched or unbranched hydrocarbon moiety having 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of C_{1-4}alkyl include methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl and *tert*-butyl.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated double bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'-p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

COMPOSITIONS:

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In a further embodiment, the composition comprises at least two pharmaceutically acceptable carriers, such as those described herein. For purposes of the present invention, unless designated otherwise, solvates and hydrates are generally considered compositions. Preferably, pharmaceutically acceptable carriers are sterile. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the

pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc. Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with one or more of:

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants. *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as

soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

The compounds of formula I in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. BET protein modulating properties, e.g. as indicated in tests as provided in the next sections, and are therefore indicated for therapy or for use as research chemicals, e.g. as tool compounds.

Having regard to their activity as BET inhibitors, compounds of the formula (I) in free or pharmaceutically acceptable salt form, are useful in the treatment of conditions which are mediated by the activity of BET proteins, such as cancer, and/or that are responsive (meaning especially in a therapeutically beneficial way) to inhibition of a BET protein, most especially a disease or disorder as mentioned herein below.

Compounds of the invention are believed to be useful in the treatment of diseases or disorders such as cancer. In particular, such cancers include benign or malignant tumours, a soft tissue sarcoma or a sarcoma such as liposarcoma, rhabdomyosarcoma or bone cancer, e.g. osteosarcoma, a carcinoma, such as of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, gastric, ovary, colon, rectum, prostate, pancreas, lung (including small cell lung cancer), vagina or thyroid, a glioblastoma, meningioma, glioma, mesothelioma, a neuroendocrine tumor such as neuroblastoma, a multiple myeloma, a gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma, a tumor of the head and neck, a melanoma, a prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, a neoplasia originating from blood or bone marrow, a leukemia such as acute myeloid leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia (ALL) or B-cell chronic lymphocytic leukemia, a lymphoma, such as of B- or T-cell origin, such as diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), NUT midline carcinoma or any other neoplasia with chromosomal rearrangements of the BET genes, and metastases in other organs.

In particular, the compounds of the invention may be useful in the treatment of a disease or disorder selected from a neoplasia originating from blood or bone marrow; a leukemia such as acute myeloid leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia (ALL) or B-cell chronic lymphocytic leukemia; a lymphoma, such as of B- or T-cell origin, such as diffuse large B cell lymphoma (DLBCL); NUT midline carcinoma or any other neoplasia with chromosomal rearrangements of the BET genes; a neuroendocrine tumor such as neuroblastoma; a multiple myeloma; a lung cancer (including small cell lung cancer); and a colon cancer.

Compounds of the invention may also be of use in the treatment of atherosclerosis, coronary artery disease, dyslipidemia, diabetes, and other cardiovascular diseases, and/or as antiviral agents.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a salt thereof, in therapy. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease which may be treated by inhibition of BET proteins. In another embodiment, the disease is a cancer disease selected from the afore-mentioned list.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt thereof, for use in therapy. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease which may be treated by inhibition of a BET protein. In another embodiment, the disease is a cancer disease selected from the afore-mentioned list.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a disease which is treated by inhibition of a BET protein, comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound of formula (I) or salt thereof. In a further embodiment, the disease is a cancer disease selected from the afore-mentioned list.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or salt thereof, for the manufacture of a medicament. In a further embodiment, the medicament is for treatment of a disease which may be treated by inhibition of a BET protein. In another embodiment, the disease is a cancer disease selected from the afore-mentioned list.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents. A therapeutic agent is, for example,

a chemical compound, peptide, antibody, antibody fragment or nucleic acid, which is therapeutically active or enhances the therapeutic activity when administered to a patient in combination with a compound of the invention.

ASSAYS

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following methods.

TR-FRET in-vitro binding assays for BRD2, BRD3, and BRD4:

All assays were performed in 384-well microtiter plates. Each assay plate contained 8-point serial dilutions for 40 test compounds, plus 16 high- and 16 low controls. Liquid handling and incubation steps were done on an Innovadyne Nanodrop Express equipped with a robotic arm (Thermo CatX, Perkin Elmer/Caliper Twister II) and an incubator (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). The assay plates were prepared by addition of 50nl per well of compound solution in 90% DMSO HummingBird nanodispenser (Zinsser Analytic). The assay was started by stepwise addition of 4.5µL per well of bromo domain protein (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 45nM His-Brd2(60-472) or 45nM His-Brd3(20-477) or 45nM His-Brd4(44-477) all proteins produced in-house) and 4.5µL per well of peptide solution (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 60nM acetyl-histone H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)). Reactions were incubated at 30°C for 35 minutes. Subsequently 4.5µL per well detection mix (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 3nM Eu-labeled anti-His6 antibody, 21nM streptavidin-allophycocyanin) were added. After 35minutes incubation at 30°C, plates were measured in a Perkin Elmer EnVision multilabel reader. Concentrations causing 50% inhibition (IC50 values) were determined from percent inhibition values at different compound concentrations by non-linear regression analysis.

AlphaScreen in-vitro binding assay for CREBBP

In order to assess bromodomain selectivity, we set up a binding assay using the bromodomain encoded by the CREBBP gene. Compounds were tested in the CREBBP assay with a similar protocol, however using AlphaScreen (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, Perkin Elmer) as detection readout instead of TR-FRET. The assay was started by stepwise addition of 4.5µL per well of bromo domain protein (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 324nM His-CREBBP(1081-1197) (custom production at Viva Biotech Ltd.)) and 4.5µL per well of peptide solution (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 120nM acetyl-histone H4 (AcK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Reactions were incubated at 30°C for 35 minutes. Subsequently 4.5µL per well detection mix (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% Tween20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 45µg/ml Ni-chelate acceptor

beads, 45µg/mL streptavidin-donor beads) (Perkin Elmer)) were added. After 60 minutes incubation at room temperature, plates were measured in a Perkin Elmer EnVision multilabel reader. IC50 values were determined from percent inhibition values at different compound concentrations by non-linear regression analysis.

For further bromodomain selectivity profiling, additional panel assays were performed using analog protocols with minor modifications specific for the individual assay, using either TR-FRET or AlphaScreen for detection.

Preparation of compound dilutions

Test compounds were dissolved in DMSO (10 mM) and transferred into 1.4mL flat bottom or V-shaped Matrix tubes carrying a unique 2D matrix. The stock solutions were stored at +2°C if not used immediately. For the test procedure the vials were defrosted and identified by a scanner whereby a working sheet was generated that guided the subsequent working steps.

Compound dilutions were made in 96 well plates. This format enabled the assay of maximally 40 individual test compounds at 8 concentrations (single points) including 4 reference compounds, if desired (known BET inhibitors from the prior art, for this and other assays of the type disclosed herein). The dilution protocol included the production of "pre-dilution plates", "master plates" and "assay plates".

Pre-dilution plates: Polypropylene 96-well plates were used as pre-dilution plates. A total of 4 pre-dilution plates were prepared including 10 test compounds each on the plate positions A1-A10, one standard compound at A11 and one DMSO control at A12. All dilution steps were done on a HamiltonSTAR robot.

Master plates: 30µL of individual compound dilutions including standard compound and controls of the 4 "pre-dilution plates" were transferred into a 384-well "master plate" including the following concentrations 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 and 3µM, respectively in 90 % of DMSO.

Assay plates: Identical "assay plates" were then prepared by pipetting 50nL each of compound dilutions of the "master plates" into 384-well "assay plates" by means of a HummingBird 384-channel dispenser. These plates were used directly for the assay which was performed in a total volume of 13.55µL. This led to a final compound concentration of 37, 11, 3.7, 1.1, 0.37, 0.11, 0.037 and 0.011µM and a final DMSO concentration of 0.37 % in the assay.

Cell growth inhibition assay

The human leukemia cell lines MV-4-11, THP-1 and K-562 were employed to characterize the effect of BET inhibitors on cellular proliferation and viability. Cells were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC) and cultured at 37°C in a humidified 5% CO_2 incubator in the following media: MV-4-11: DMEM high glucose (Animed # 1-26F01-I), 10% FCS

(Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-Glutamine (Animed # 5-10K50), 1 mM Sodium Pyruvate (Animed # G03625P), 1x Penicillin-Streptomycin (Animed # F12478P); K-562: Iscove's MEM (Animed # 1-28F16-I), 10% FCS (Animed # 2-01F26-I), 4 mM L-Glutamine (Animed # 5-10K50), 1x Penicillin-Streptomycin (Animed # F12478P); THP-1: RPMI-1640 (Animed # 1-41F01-I), 10% FCS (Animed # 2-01F26-I), 2 mM L-Glutamine (Animed # 5-10K50), 10 mM HEPES (Animed # 5-31F100), 1 mM Sodium Pyruvate (Animed # G03625P), 1x Penicillin-Streptomycin (Animed # F12478P). The AML lines MV-4-11 and THP-1 are very sensitive to BET inhibitors and show massive cell death upon BET inhibition (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). Compound-mediated suppression of cell proliferation/viability was assessed by quantification of cellular ATP levels using the CellTiter-Glo (CTG) reagent (Promega). Briefly, cells were seeded in 20 µl fresh medium into 384-well plates, followed by addition of 5 µL medium containing compound dilutions at 5-fold their final intended concentration. Dose-response effects were assessed by 3-fold serial dilutions of the test compound, starting at 10 µM. Following incubation of the cells for 4 days at 37 °C and 5 % CO_2, the effect of inhibitors on cell viability was quantified following addition of 20 µl CTG and luminescence quantification (integration time: 100ms) as per vendor manual, using a correspondingly equipped Tecan M200 multi-mode platereader (TECAN, Switzerland). For data analysis, the assay background value determined in wells containing medium, but no cells, was subtracted from all data points. To enable differentiation of cytotoxic from cytostatic compounds, the number of viable cells is assessed relative to that observed at the time of compound addition using a separate cell plate (day 0) . The effect of a particular test compound concentration on cell proliferation/viability is expressed as percentage of the background- and day 0-corrected luminescence reading obtained for cells treated with vehicle only (DMSO, 0.1% final concentration), which is set as 100%, whereas that luminescence reading for wells containing medium is set as -100% . Compound concentrations leading to half-maximal (IC50) and total growth inhibition (TGI) were determined using standard four parameter curve fitting.

Nut-foci formation assay

HCC2494 NUT midline carcinoma cells (expressing BRD4-NUT- fusion) were obtained from the University of Texas Southwestern and cultured in RPMI-1640 medium containing 10% Foetal Calf Serum at 37°C in a humidified 5% CO_2 incubator.

Compound-mediated inhibition of BRD4 activity was monitored by quantification of the number and intensity of nuclear BRD4-NUT foci using automated immunofluorescence microscopy. Briefly, 5000 cells in 20 µL fresh medium were seeded into Poly-D-Lysine-precoated 384-well plates and incubated overnight at 37 °C and 5 % CO_2, followed by addition of 5 µl medium containing compound dilutions at 5-fold their final intended concentration. Dose-response effects were assessed by 3-fold serial dilutions of the test compound, starting at 10 µM. Following incubation of the cells for 24 hours at 37 °C and 5 % CO_2, the cells were fixed by

incubation with 3.7 % formaldehyde for 10 min, followed by immunofluorescence staining using rabbit anti-NUT (Cell Signaling Technologies, Cat#3625) as primary, and AlexaFluor488-labeled goat anti-rabbit (Invitrogen. Cat#A11008) as secondary antibody (latter complemented with 1 µg/mL Hoechst33342 as DNA dye). Assay plates were imaged using the appropriate filter sets on the Cellomics VTi automated fluorescence microscopy platform (ThermoFisher Scientific) and the population average of the number of NUT-foci per nucleus is quantified using the Cellomics Spot Detection BioApplication image analysis algorithm (ThermoFisher Scientific). The effect of a particular test compound concentration on NUT-foci number and intensity is expressed as percentage of the value obtained for cells treated with vehicle only (DMSO, 0.1% final concentration), which was set as 100. Compound concentrations leading to half-maximal (IC_{50}) inhibition of the aforementioned readout parameters were determined using standard four parameter curve fitting.

Using the biochemical and cellular assays as described hereinabove, compounds of the invention exhibit inhibitory efficacy as shown in Table 1 and Table 2.

[#] Denotes reference example

Table 1: Biochemical IC50 values

	IC50 (µM)			
Example	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.14			
2	0.17			
3	0.40	0.58	0.52	
4	0.23			
5	0.36	0.73	0.37	5.6
6	0.19	0.35	0.18	3.5
7	0.072	0.10	0.067	
8[#]	31	36	27	
9	0.17	0.21	0.18	
10	0.15	0.15	0.13	
11	0.13	0.14	0.10	

12#	> 37	> 37	> 37	
13	0.13	0.18	0.15	
14	0.46			
15#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
16	0.081	0.10	0.066	
17	0.14	0.18	0.097	1.3
18#	23	30	27	
19	0.073	0.078	0.065	
20	0.088	0.13	0.077	1.1
21	0.047	0.048	0.043	
22#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
23	0.066	0.099	0.074	3.9
24	0.15	0.23	0.15	5.9
25	0.26	0.27	0.25	
26	0.15	0.21	0.14	
27	0.095	0.31	0.18	3.8
28	0.14	0.32	0.16	3.3
29#	31	28	25	
30	0.031			
31	0.52	0.69	0.47	
32	0.66	1.2	0.89	
33	0.73	1.2	0.92	> 37
34	0.11	0.095	0.11	5.2
35	0.15	0.14	0.16	7.4

36	0.066	0.057	0.059	3.6
37	0.17	0.14	0.14	1.2
38	0.062	0.049	0.076	1.9
39	0.12	0.078	0.091	0.96
40	0.22	0.16	0.15	0.74
41	0.096	0.075	0.085	0.38
42	0.10	0.091	0.089	0.45
43	0.12	0.10	0.11	0.66
44	0.21	0.17	0.28	3.9
45	0.085	0.060	0.10	4.8
46	0.087	0.13	0.10	4.7
47	0.27	0.21	0.28	1.5
48#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
49	0.017	0.015	0.019	1.3
50#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
51	0.020	0.017	0.021	1.4
52	0.087	0.063	0.069	5.7
53	0.13	0.098	0.12	
54	0.26	0.48	0.30	> 37
55	0.15	0.098	0.079	0.6
56	0.095	0.069	0.061	0.56
57	0.12	0.27	0.13	6.8
58	0.41	0.56	0.29	8.2
59	0.39	0.61	0.48	7.3

60	0.14	0.16	0.12	8.8
61#	> 37	> 37	> 37	> 37
62	0.067	0.060	0.072	1.7
63	0.090	0.13	0.088	2.5
64	0.13	0.18	0.11	0.4
65	0.20	0.24	0.13	0.42
66	0.12	0.16	0.11	2.6
67	0.024	0.043	0.028	2.8
68	0.044	0.037	0.040	0.95
69	0.027	0.026	0.028	4.1
70	0.024	0.031	0.029	11
71	0.053	0.041	0.058	5.9
72	0.079	0.060	0.073	8.2
73	0.21	0.20	0.20	2
74	0.067	0.071	0.091	6.4
75				
76	0.12	0.10	0.10	2.9
77	0.13	0.12	0.12	1.9
78	0.063	0.079	0.057	3.1
79	0.078	0.11	0.086	11
80	0.035	0.059	0.036	5
81	0.11	0.12	0.097	0.92
82	0.068	0.097	0.096	6.5
83	0.091	0.12	0.097	6.1

84	0.028	0.037	0.0615	> 37
85	0.014	0.024	0.016	8.3
86	0.039	0.052	0.044	4.8
87	0.050	0.072	0.059	9.8
88				
89	0.047	0.060	0.057	2.5
90	0.015	0.028	0.028	> 37
91				
92	0.019	0.029	0.027	14.9
93	0.027	0.045	0.031	3.1
94	0.024	0.025	0.028	0.65
95	0.064	0.063	0.073	7.7
96	0.78	0.66	0.80	18
97	0.089	0.088	0.12	3.6
98				
99#	7.8	6.0	7.6	> 37
100	0.025	0.028	0.027	4.2
101	0.034	0.043	0.036	19
102	0.059	0.072	0.055	> 37
103#	11	5.3	6.1	> 37
104	0.013	0.014	0.015	1.2
105	0.068	0.13	0.15	> 37
106#	2.2	2.9	4.4	> 37
107	< 0.011	0.014	0.013	6.9

108	0.14	0.21	0.28	> 37
109	0.017	0.027	0.027	> 37
110	0.012	0.018	0.014	> 37
111	0.017	0.032	0.024	29.7
112#	> 37	> 37	> 37	> 37
113	0.067	0.086	0.12	> 37
114	0.027	0.035	0.037	> 37
115	0.043	0.048	0.046	1.2
116	0.032	0.036	0.032	15
117	0.039	0.034	0.038	> 37
118#	30	> 37	> 37	> 37
119	0.013	0.019	0.017	8.9
120	0.055	0.078	0.083	4.3
121#	4.0	5.3	5.4	> 37
122	< 0.011	0.012	< 0.011	> 37
123#	14	13	13	
124	25	29	37	> 37
125	0.025	0.032	0.032	21
126	1.1		> 37	> 37
127#	5.7	4.4	5.1	> 37
128	0.036	0.030	0.037	3.7
129	0.038	0.040	0.033	25
130	0.042	0.053	0.053	19
131	0.036	0.046	0.052	30

132	0.067	0.081	0.089	4.8
133	0.079		0.080	
134	0.16	0.19	0.13	
135	0.14	0.15	0.13	> 37
136	0.11	0.14	0.13	4.3
137	0.080	0.092	0.10	> 37
138	0.29		0.24	
139	0.19	0.16	0.12	
140	0.32	0.42	0.44	15
141	0.17	0.18	0.13	1.5
142	0.19	0.18	0.15	4.6
143	0.30	0.33	0.27	> 37
144	0.15	0.16	0.14	
145	0.14	0.18	0.19	> 37
146	0.15	0.19	0.20	
147	0.13	0.14	0.12	
148	0.27	0.22	0.16	4.1
149	0.03	0.036	0.039	6.9
150	0.11	0.14	0.12	4.6
151	0.13	0.15	0.16	> 37
152	0.078	0.10	0.11	3.1
153	0.14	0.16	0.13	12
154	0.091	0.12	0.12	> 37
155	0.087	0.08	0.076	11

156	0.049	0.059	0.077	> 37
157	0.077	0.077	0.20	> 37
158	0.082	0.098	0.093	3.3
159	0.046		0.050	6.6
160	0.030		0.052	4.4
161	0.021	0.033	0.024	
162	0.041	0.039	0.042	3.7
163	< 0.011	0.023	0.020	11
164	0.013	0.020	0.013	5.1
165	0.015	0.017	0.023	4.6
166	< 0.011	0.016	0.013	14
167	0.040	0.042	0.045	12
168	0.059	0.071	0.030	11
169	0.071	0.12	0.060	2.6
170	0.015	0.016	0.013	0.63
171	0.14	0.14	0.093	1.5
172	0.097	0.22	0.11	> 37
173	0.058	0.079	0.087	> 37
174	0.052	0.11	0.072	12
175	0.034	0.072	0.037	13
176	0.10	0.12	0.090	> 37
177	0.016		0.030	11
178	0.066	0.068	0.062	32
179	0.095	0.092	0.09	3.9

180	0.083	0.089	0.071	2.4
181	0.034	0.062	0.040	> 37
182	0.046	0.12	0.051	27
183	0.082		0.075	> 24
184	0.029	0.047	0.036	24
185	< 0.037	0.071	0.036	14.2
186	0.069	0.14	0.061	6.1
187	0.027		0.042	33
188	0.031	0.041	0.040	19
189	0.029	0.040	0.033	3.8
190	0.022	0.028	0.025	12
191	0.025	0.069	0.031	10
192	0.039	0.053	0.044	7.1
193	0.055	0.13	0.080	16
194	0.045	0.090	0.065	5.2
195	< 0.011	0.020	0.016	> 37
196	0.19	0.27	0.17	2.8

Table 2: Cellular IC50 values

Example	MV-4-11 GI50 (μM)	MV-4-11 TGI (μM)	THP-1 GI50 (μM)	THP-1 TGI (μM)	K-562 GI50 (μM)	K-562 TGI (μM)	HCS Brd4-NUT IC50 (μM)
7	0.0711	0.107	0.103	0.191	0.632	> 10	
16	0.0758	0.116	0.101	0.207	0.624	> 10	

18#	3.33	4.04	> 10	> 10	> 10	> 10	
19	0.0258	0.043	0.0746	0.125	0.242	> 10	0.118*
21	0.0223	0.0378	0.0366	0.0687	0.266	> 10	
26	0.204	0.317	0.297	0.772	1.50	> 10	0.698*
27	0.0559	0.158	0.12	0.363	0.463	> 10	
34	0.0828*	0.140*	0.162*	0.321*	0.601*	> 10*	0.202*
35	0.105*	0.2295*	0.239*	0.427*	0.905*	> 10*	
36	0.0534*	0.0927*	0.103*	0.191*	0.430*	> 10*	
44	0.217	0.329	0.308	0.484	0.658	> 10	0.164*
45	0.251	0.373	0.357	0.698	0.994	> 10	
46	0.115	0.166	0.177	0.323	0.37	> 10	
47	0.113	0.158	0.414	0.755	0.709	> 10	
49	0.0241*	0.0394*	0.0290*	0.0603*	0.120*	> 10*	0.0341*
51	0.0519*	0.0883*	0.0725*	0.126*	0.318*	> 10*	0.0764*
52	0.0974	0.156	0.198	0.345	0.424	> 10	0.117*
53	0.249	0.372	0.374	0.685	0.953	> 10	
54	0.458	0.661	0.637	1.43	1.53	> 10	0.490*
55	0.0891	0.123	0.231	0.364	0.400	> 10	0.0541*
56	0.0574	0.0981	0.0702	0.124	0.265	> 10	
57	0.0695	0.109	0.117	0.24	0.48	> 10	
58	0.0944	0.157	0.189	0.38	1.14	> 10	
59	0.22	0.325	0.317	0.598	1.25	> 10	
60	0.0869	0.154	0.166	0.302	0.456	> 10	
61#	0.948	1.09	2.43	> 10	> 10	> 10	
62	0.0584	0.105	0.0977	0.174	0.316	> 10	

63	0.0258	0.0509	0.0619	0.115	0.314	> 10	
64	0.0276	0.0423	0.0648	0.113	0.292	> 10	
65	0.0675	0.109	0.121	0.217	0.554	> 10	
66	0.0677	0.106	0.126	0.248	0.908	> 10	
67	0.00855	0.0196	0.0203	0.0385	0.0474	> 10	
68	0.0301	0.0692	0.0477	0.117	0.157	> 10	
69	0.0274	0.0466	0.0442	0.0983	0.135	> 10	
70	0.00902	0.0131	0.0122	0.0305	0.0608	> 10	0.0114
71	0.0666	0.103	0.0756	0.178	0.345	> 10	
72	0.100	0.164	0.223	0.408	0.766	> 10	0.141
73	3.02	4.40	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
74	0.0958	0.103	0.142	0.327	0.459	> 10	0.0442
75	0.128	0.202	0.368	0.715	1.02	> 10	0.177
76	0.0532	0.107	0.140	0.300	0.339	> 10	0.106
77	0.0888	0.132	0.178	0.370	0.569	> 10	0.0995
78	0.052	0.0855	0.0854	0.223	0.392	> 10	0.0395
79	0.348	0.42	0.255	0.461	0.92	> 10	0.15
80	0.356	0.472	0.354	1.03	0.868	> 10	0.178
81	0.0956	0.13	0.261	0.422	0.883	> 10	0.0743
82	0.0948	0.139	0.222	0.406	0.92	> 10	0.0294
83	0.100	0.145	0.164	0.396	0.719	> 10	0.0968
84	0.0583*	0.0980*	0.0869*	0.1625*	0.384*	> 10*	0.0920*
86	0.0346	0.0548	0.0638	0.123	0.229	> 10	0.0384
87	0.0164	0.0288	0.0235	0.0598	0.128	> 10	0.0173
89	0.0465	0.0673	0.0406	0.119	0.442	> 10	0.0443

90	0.0255	0.0436	0.051	0.115	0.276	> 10	0.0450
91	0.633	0.978	0.908	1.44	2.68	> 10	0.736
92	0.0109	0.0175	0.0192	0.0395	0.065	> 10	0.00701
93	0.0135	0.0226	0.0264	0.0518	0.08	> 10	0.0179
94	0.0195	0.0318	0.0344	0.0765	0.0969	> 10	0.0219
95	0.140	0.270	0.245	0.411	0.868	> 10	0.191
96	0.894	1.24	1.26	2.55	5.90	> 10	2.01
97	0.0680	0.120	0.164	0.274	0.684	> 10	0.145
99#	2.00	4.31	2.84	> 10	> 10	> 10	8.86
100	0.0405	0.0582	0.0880	0.153	0.264	> 10	0.0421
101	0.0257	0.0447	0.0530	0.102	0.261	> 10	0.0661
102	0.0875	0.141	0.140	0.304	0.653	> 10	0.23
103#	3.59	6.54	7.29	> 10	> 10	> 10	> 10
104	0.00997	0.0191	0.0262	0.0450	0.0576	> 10	0.0113
105	0.102	0.164	0.188	0.335	0.729	> 10	0.0986
106#	0.649	1.48	2.11	4.68	4.06	> 10	2.24
107	0.00728	0.0113	0.00818	0.0199	0.0379	> 10	0.00290
108	0.267	0.445	0.397	0.832	1.51	> 10	0.635
109	0.0186	0.0381	0.0398	0.0904	0.269	> 10	0.0438
110	0.00525	0.0102	0.0106	0.0198	0.0503	> 10	0.00642
111	0.0162	0.0306	0.0220	0.0484	0.177	> 10	0.0343
112#	0.758	1.21	1.28	3.17	2.81	> 10	3.35
113	0.0840	0.127	0.112	0.234	0.511	> 10	0.151
114	0.0204	0.0443	0.0304	0.0765	0.187	> 10	0.0232
115	0.0224*	0.0482*	0.0348*	0.0712*	0.142*	> 10*	0.0397*
116	0.0125	0.0301	0.0188	0.0354	0.0812	> 10	0.0270

117	0.0186	0.0391	0.0318	0.0671	0.150	> 10	0.0243
118#	1.64	3.35	3.16	> 10	> 10	> 10	> 10
119	0.00615	0.0116	0.00945	0.0226	0.0620	> 10	0.0125
120	0.0557	0.106	0.0792	0.165	0.402	> 10	0.0654
121#	0.830	1.23	2.11	5.03	9.71	> 10	6.11
122	0.00341*	0.00842*	0.00432*	0.0107*	0.0241*	> 10*	0.00730*
123#	2.87*	5.81*	5.88*	> 10*	9.40*	> 10*	8.91*
124#	0.296*	0.730*	0.695*	1.54	2.52*	> 10*	1.73*
125	0.0187	0.0399	0.0258	0.0473	0.101	> 10	0.0323
126	0.404*	0.682*	0.576*	1.15*	4.15*	> 10*	0.587*
127#	2.26	4.49	4.23	> 10	> 10	> 10	> 10
128	0.0345	0.0734	0.0646	0.107	0.183	> 10	0.0533
129	0.0145*	0.0290*	0.0226*	0.0429*	0.0989*	> 10*	0.0310*
130	0.0161	0.0267	0.0357	0.0813	0.195	> 10	0.0139
131	0.0245	0.0405	0.0597	0.119	0.215	> 10	0.0277
132	0.0523	0.0995	0.107	0.233	0.427	> 10	0.0686
133	0.069	0.102	0.166	0.327	0.451	> 10	0.0647
134	0.117	0.187	0.161	0.291	0.574	> 10	0.0922
135	0.0799	0.126	0.0861	0.2	0.616	> 10	0.0934
136	0.0282	0.041	0.0802	0.186	0.335	> 10	0.0928
137	0.0231	0.0421	0.064	0.116	0.248	> 10	0.0577
138	0.251	0.353	0.904	1.51	2.06	> 10	0.845
139	0.0729	0.107	0.19	0.399	0.591	> 10	0.366
140	0.106	0.154	0.392	0.925	1.37	> 10	0.435
141	0.136	0.222	0.281	0.527	1.19	> 10	0.231
142	0.0793	0.121	0.239	0.448	0.712	> 10	0.149

143	0.086	0.116	0.3	0.621	1.2	> 10	0.206
144	0.0598	0.107	0.214	0.361	0.432	> 10	0.134
145	0.0499	0.093	0.176	0.335	0.875	> 10	0.108
146	0.0392	0.0546	0.15	0.283	0.314	> 10	0.091
147	0.067	0.1	0.157	0.365	0.792	> 10	0.0731
148	0.0817	0.114	0.157	0.372	1.13	> 10	0.118
149	0.02805*	0.0505*	0.06885*	0.138*	0.3475*	> 10*	0.0353
150	0.0555*	0.08635*	0.1007*	0.2115*	0.4055*	> 10*	0.0278
151	0.226	0.368	0.778	1.33	2.61	> 10	0.554
152	0.4385*	0.8005*	2.605*	3.995*	4.33*	> 10*	1.35
153	0.115	0.161	0.229	0.515	0.925	> 10	0.15
154	0.05905*	0.11155*	0.243*	0.5385*	0.9555*	> 10*	0.208
155	0.0734*	0.1165*	0.12045*	0.305*	0.6385*	> 10*	0.106
156	0.03565*	0.05795*	0.0696*	0.143*	0.3745*	> 10*	0.0433
157	0.04995*	0.08335*	0.158*	0.312*	0.534*	> 10*	0.0997
158	0.0266*	0.04505*	0.1425*	0.298*	0.4845*	> 10*	0.103
159	0.04*	0.0812*	0.03695*	0.0855*	0.1165*	> 10*	
160	0.06615*	0.1025*	0.0561*	0.10655*	0.4255*	> 10*	
161	0.0661	0.102	0.0785	0.152	0.352	> 10	0.0401
162	0.0418*	0.0903*	0.0546*	0.173*	0.2445*	> 10*	
163	0.01028*	0.02195*	0.0175*	0.04605*	0.07975*	> 10*	
164	0.00769*	0.01185*	0.0096*	0.0173*	0.0982*	> 10*	0.004915*
165	0.0217*	0.03955*	0.0383*	0.0921*	0.1905*	> 10*	
166	0.009385*	0.02625*	0.01715*	0.05395*	0.0946*	> 10*	
167	0.0276*	0.0433*	0.0596*	0.117*	0.2945*	> 10*	0.0333

168	0.0241*	0.04035*	0.03545*	0.0949*	0.10495*	> 10*	
169	0.0311*	0.0576*	0.05045*	0.121*	0.2755*	> 10*	
170	0.00766*	0.01595*	0.01345*	0.03315*	0.04845*	> 10*	
171	0.09375*	0.174*	0.11835*	0.2975*	0.442*	> 10*	
172	0.1755*	0.323*	0.254*	0.782*	1.077*	> 10*	
173	0.0571*	0.139*	0.0916*	0.2825*	0.3275*	> 10*	
174	0.0267*	0.0588*	0.04375*	0.105*	0.1575*	> 10*	
175	0.04225*	0.08675*	0.06625*	0.1305*	0.1915*	> 10*	
176	0.0303*	0.06315*	0.0556*	0.106*	0.145*	> 10*	
177	0.06755*	0.1135*	0.06445*	0.153*	0.331*	> 10*	
178	0.0282*	0.0491*	0.04255*	0.10705*	0.137*	> 10*	
179	0.07735*	0.1205*	0.11235*	0.272*	0.372*	> 10*	
180	0.068*	0.108*	0.08145*	0.186*	0.266*	> 10*	
181	0.04705*	0.0886*	0.0519*	0.1165*	0.16*	> 10*	
182	0.06325*	0.12*	0.08755*	0.2175*	0.2805*	> 10*	
183	0.07605*	0.1255*	0.135*	0.3135*	0.659*	> 10*	
184	0.0596	0.136	0.131	0.337	0.394	> 10	
185	0.0242*	0.0427*	0.03675*	0.0877*	0.136*	> 10*	
186	0.04415*	0.0882*	0.0615*	0.145*	0.2075*	> 10*	
187	0.1442*	0.209*	0.16785*	0.223*	0.655*	> 10*	
189	0.0141*	0.0269*	0.011275*	0.0261*	0.08855*	> 10*	
193	0.058*	0.09855*	0.06615*	0.1415*	0.202*	> 10*	
194	0.0486	0.0936	0.0732	0.174	0.245	> 10	
195	0.02395*	0.04525*	0.0303*	0.08035*	0.12705*	> 10*	

196	0.1435*	0.266*	0.204*	0.53*	0.921*	> 10*	

*Values from n≥2 independent determinations

COMBINATIONS

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of formula (I) and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition mediated by a BET protein. Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) in separate form, *e.g.* in the form of a kit.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable carrier, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I). In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the comtripotassiupound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

Accordingly, the invention provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the medicament is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the compound of formula (I) is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of formula (I). The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the compound of formula (I) is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound of formula (I).

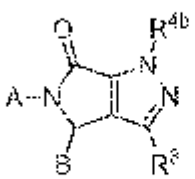
The invention also provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition mediated by a BET protein, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with a compound of formula (I).

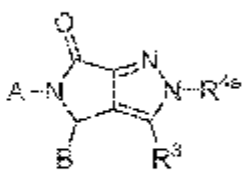
In one embodiment, the other therapeutic agent is an anticancer agent.

In a further embodiment, the other therapeutic agent is a modulator of a target in the field of epigenetics, such as an inhibitor of histone deacetylase (HDAC), or an inhibitor of histone methyltransferase (HMT).

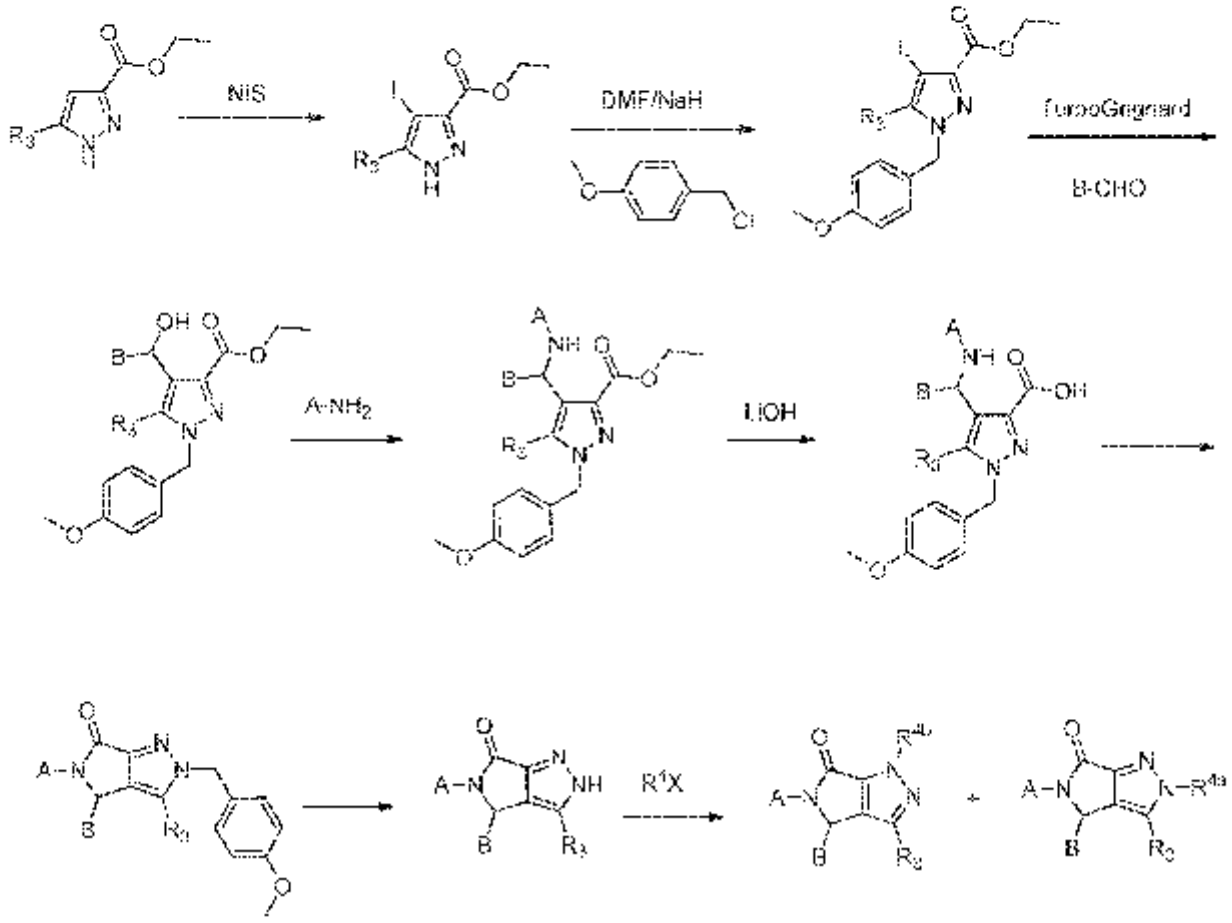
GENERIC SCHEMES

Typically, the compounds of formula (I) can be prepared according to the Schemes provided *infra*.





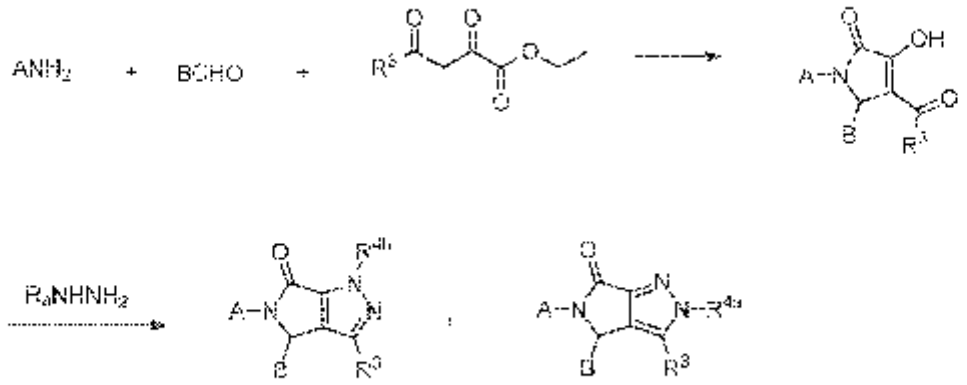
Scheme 1



Scheme 1 illustrates one method for preparing compounds of the invention (e.g. Example 1). An ethyl 5-alkyl-1H-pyrazole-3-carboxylate is reacted with N-iodosuccinimide (NIS) to provide a 4-iodo-pyrazole derivative whose pyrazole NH is protected by deprotonation with sodium hydride (NaH) and alkylation with 4-methoxy-benzyl chloride. The resulting iodo derivative can be converted in the corresponding magnesium chloride by reaction with isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution 1.3 M in THF (TurboGrignard). This freshly made organometallic reagent is reacted with an aldehyde to generate the corresponding secondary alcohol adduct. Conversion of the alcohol into a leaving group, for example mesylate, is accomplished by reaction with methanesulfonic anhydride in the presence of an organic base such as pyridine (together with a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine) or triethylamine. The mesylate can be displaced by reaction with an amine. Cyclization to the lactam can be effected in two steps by initial saponification of the ester group on treatment with a base such as an alkali metal hydroxide (e.g. lithium hydroxide or sodium hydroxide) in a solvent such as wet cycloalkylether or alcohol (e.g. dioxane/water or methanol/water), at room temperature. The freed amino-acid intermediate obtained after neutralization of the reaction mixture with an acid (such as a mineral acid, e.g. hydrochloric acid), extraction and evaporation to dryness is then cyclized intramolecularly by treatment with 1-chloro-N,N,2-trimethylpropenylamine at 0°C.

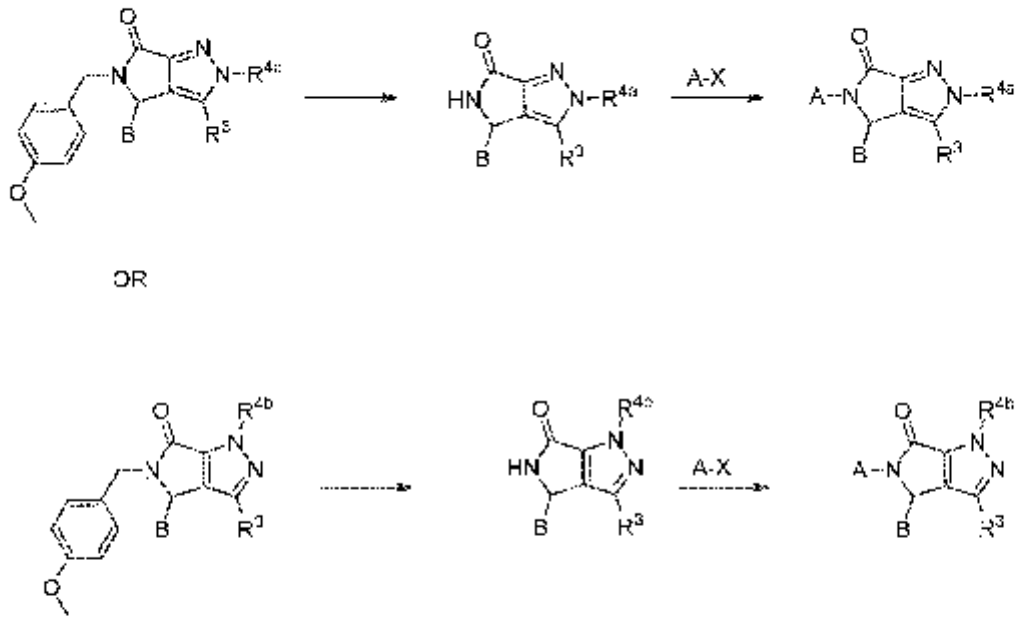
Deprotection of the pyrazole moiety is achieved by treatment with an organic acid such as trifluoroacetic acid (TFA), at 100°C under microwave irradiation (e.g. Example 2). Introduction of R4 can be effected by treatment with NaH in DMF followed by alkylation (e.g. Example 3). Specific alkyl (e.g. cyclopropyl) and aryl R4 can also be introduced by coupling reaction with a boronic acid in the presence of either copper(II) acetate and pyridine in dichloroethane (e.g. Example 81) or copper(II) acetate, sodium carbonate and 2,2'-bipyridine in acetonitrile, at 65-70°C (e.g. Example 85).

Scheme 2



Scheme 2 illustrates an alternative synthetic route for preparing compounds of the invention (e.g. Example 57). Amine, aldehyde and diketoester are reacted in acetic acid at 125°C. For R3 = H, (E)-ethyl 4-(dimethylamino)-2-oxobut-3-enoate is used instead of the diketoester (e.g. Example 34). The resulting 3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one intermediate undergoes condensation with the desired hydrazine usually in acetic acid or in a mixture of ethanol and toluene under heating. Modified experimental conditions for the condensation step are described in Examples 60 and 69.

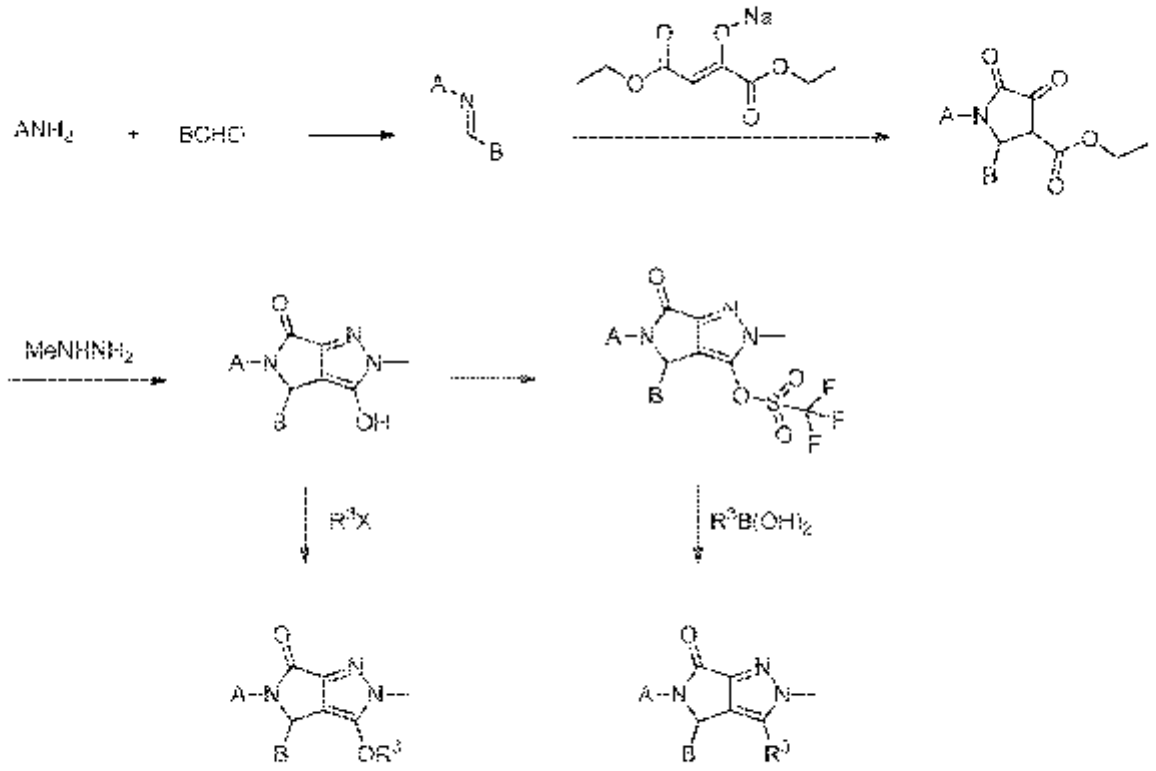
Scheme 3



OR

Scheme 3 illustrates an alternative method to introduce A (e.g. Example 25). 5-(4-Methoxybenzyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)- or 6(1H)-one intermediates, prepared according to the method described in Scheme 1 (e.g. Step 23.8) or 2 (e.g. Step 71.3), are deprotected by treatment with TFA, at 140°C under microwave irradiation. The resulting compounds are reacted with the halide A-X in the presence of either 1) tripotassium phosphate, copper(I) iodide, and N,N'-dimethylethylenediamine in dioxane, at a temperature in the range of 100-120°C (e.g. Examples 23, 24), or 2) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, and Cs_2CO_3, in dioxane at 100°C.

Scheme 4



Scheme 4 illustrates one method for preparing compounds of the invention (e.g. Example 73, 76-77). Reaction of the aldehyde BCHO and the amine ANH_2 in ethanol at 85°C produces the corresponding hydrazone which is reacted with the sodium salt of diethyl oxaloacetate in acetic acid at 110°C. The resulting intermediate is treated with methylhydrazine according to a protocol involving: 1) heating the two reactants at 110°C in a solvent mixture of toluene and ethanol, 2) removal of the solvent by concentration, 3) dilution of the residue in acetic acid and heating of the resulting mixture at 100°C to convert the intermediate obtained from the first step in a 3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one. The hydroxy group can be alkylated by reaction with NaH in DMF, followed by addition of an organic halide (e.g. Examples 76, 77). The hydroxy group can also be converted in the corresponding triflate by treatment with trifluoromethanesulfonic anhydride and triethylamine in dichloromethane. Coupling reaction of the triflate with boronic acids in the presence of a palladium catalyst and a base (e.g. K_3PO_4) in dioxane at 110°C allows for the introduction various R^3 groups.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure material. Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

SYNTHETIC METHODS

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees Celsius. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art. Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

Abbreviations

aq.	aqueous
Ar	argon
Boc	tert-butoxycarbonyl
brine	saturated (at rt) sodium chloride solution
br. s	broad singlet
CAN	ceric ammonium nitrate
CH_2Cl_2	dichloromethane
CH_3CN	acetonitrile
CPS	In 1 L of water: 10 g of $Ce(SO_4)_2*4H_2O$, 25 g of phosphomolybdic acid and 60 mL of sulfuric acid 100%
d	doublet
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIEA	diisopropyl ethyl amine
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDCI	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide
eq.	equivalent
ESI-MS	electrospray mass spectrometry
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol

h or hr	hour(s)
H_2O	water
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluoro phosphate
HCl	hydrogen chloride
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
iPrOH	propan-2-ol
K_2CO_3	potassium carbonate
K_3PO_4	potassium phosphate
m	multiplet
Me	methyl
MeOH	methanol
$MgSO_4$	magnesium sulfate
min	minute(s)
mL	milliliter(s)
MS	mass spectrometry
Ms_2O	methanesulfonic anhydride
MW	microwave
NaH	sodium hydride
$NaHCO_5$	sodium bicarbonate
NaOAc	sodium acetate
NaOH	sodium hydroxide
Na_2SO_4	sodium sulfate
$Na_2S_2O_3$	sodium thiosulfate
NH_4Cl	ammonium chloride
NMR	nuclear magnetic resonance
$Pd(PPh_5)_4$	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
Ph	phenyl
PPU	propyl-pyridyl-urea
R_f	ratio of fronts
rt (or RT)	room temperature
s	singlet
$scCO_2$	supercritical carbon dioxide
SFC	supercritical fluid chromatography
t	triplet
t_R	time of retention
TBAF	tetrabutylammonium fluoride

TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TurboGrignard	Isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution 1.3 M in THF
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
XtalFluor-E	Ethanaminium,*N*-(difluoro-λ^4-sulfanylidene)-*N*-ethyl-, tetrafluoroborate(1-) (1:1)

HPLC methods:

HPLC 1: Column: Nucleosil 100-3 C18 HD, 4.6 x 70 mm. Flow: 1 mL/min. Column temperature: 30°C. Gradient: 20% to 100% B in 5 min, 100% B for 1.5 min, 100% to 20% B in 0.5 min; A = 0.1% TFA in water, B = 0.1% TFA in acetonitrile.

LC-MS methods:

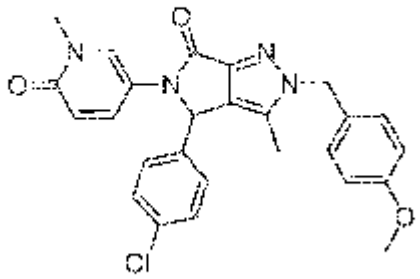
LC-MS 1:

Column: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, oven at 50°C. Flow: 1.2 mL/min. Gradient: 2% to 98% B in 1.40 min, then 98% B for 0.40 min, 98% to 2% B in 0.10 min, 2% B for 0.10 min; A = water + 0.05% formic acid + 3.75 mM ammonium acetate, B = acetonitrile + 0.04% formic acid. Detection UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Mass spectrometer range : 100-1600 Da.

LC-MS 2:

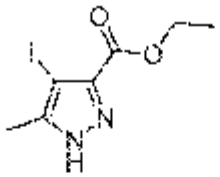
Column: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, oven at 60°C. Flow: 1.0 mL/min. Gradient: 5% to 98% B in 1.40 min, then 98% B for 0.40 min, 98% to 5% B in 0.10 min, 5% B for 0.10 min; A = water + 0.05% formic acid + 3.75 mM ammonium acetate, B = acetonitrile + 0.04% formic acid. Detection UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Mass spectrometer range : 100-1200 Da.

Example 1: 4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



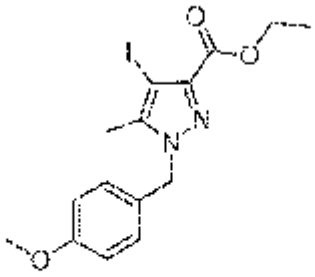
To a stirred solution of 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 1.5) (125 mg, 0.254 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) under Ar was added 1-chloro-N,N,2-trimethyl-1-propenylamine (0.047 mL, 0.355 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 hr at 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (75 mL), and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried over Na_2SO_4 the solvent was and evaporated off under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) to afford the title product (92 mg, 0.194 mmol, 76% yield) as a greenish solid. t_R: 4.32 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 1.1: ethyl 4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



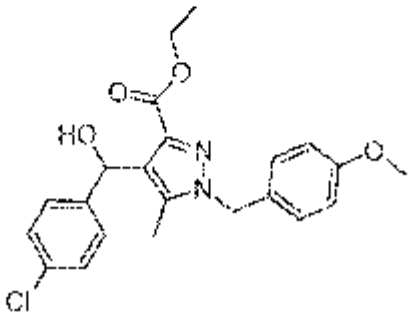
To a stirred solution of ethyl 3-methylpyrazole-5-carboxylate (3.11 g, 20.17 mmol) in DMF (50 mL) under Ar at 0 °C was added NIS (5.90 g, 26.2 mmol). The reaction mixture was stirred 20 hr at rt and quenched with 500 mL of water. The resulting precipitate was collected to afford the title product (5.61 g, 20.03 mmol, 99% yield) as a white solid. t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Step 1.2: ethyl 4-iodo-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



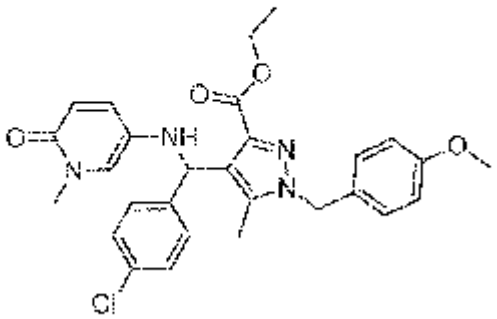
To a stirred solution of ethyl 4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 1.1) (7.60 g, 27.1 mmol) in DMF (50 mL) under Ar was added NaH (1.302 g, 32.6 mmol) at 0 °C. After 15 min, 4-methoxyphenyl chloride (3.70 mL, 27.1 mmol) was added.The reaction mixture was stirred for 1 hr at rt, quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL) and extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated off under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-40%) to afford the title product (6.23 g, 15.57 mmol, 57 % yield) as a colorless oil. t_R: 5.24 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 1.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



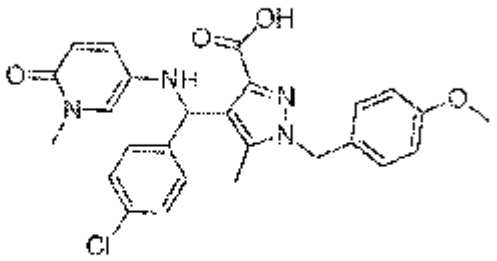
To a stirred solution of ethyl 4-iodo-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 1.2) (6.23 g, 15.57 mmol) in THF (100 mL) under Ar was added TurboGrignard (15.57 mL, 20.24 mmol) at -10 °C. After 15 min, 4-chlorobenzaldehyde (2.188 g, 15.57 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature, quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL), extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (75 mL), dried over Na2SO4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 20-50%) to afford the title product (4.50 g, 10.85 mmol, 70 % yield) as a colorless oil. t_R: 5.34 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 1.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



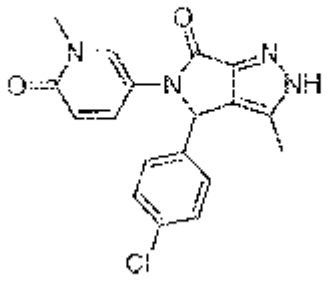
To a stirred solution of Ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 1.3) (423 mg, 1.020 mmol) and triethylamine (1.42 mL, 10.20 mmol) in CH_2Cl_2 under Ar was added Ms_2O (355 mg, 2.039 mmol) at -10 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature. 5-Amino-1-methyl-2(1H)-pyridinone oxalate salt (218 mg, 1.020 mmol) was added at 30 °C. After 1 hr, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. NaHCO solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-2%) to afford the title product (147 mg, 0.282 mmol, 28 % yield) as a greenish solid. t_R: 4.68 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 1.5 : 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



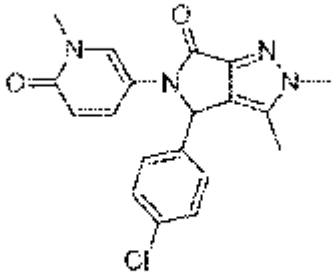
In a 25-mL flask was introduced ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 1.4) (140 mg, 0.269 mmol) and $LiOH.H_2O$ (33.8 mg, 0.806 mmol) in dioxane (2.5 mL) and H_2O (1.0 mL). The reaction mixture was stirred for 3 hr at rt, quenched with 0.5N HCl (50 mL), and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with 0.5N HCl, dried over Na_2SO_4, and evaporated to dryness to afford the title product (128 mg, 0.260 mmol, 97% yield) as a green solid. t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 2: 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



In a 2-5 mL MW flask was introduced 4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 1) (85 mg, 0.179 mmol) and TFA (1379 µL, 17.90 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at 100 °C under MW irradiation, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aq. solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-8%) to afford the title compound (32 mg, 0.090 mmol, 50 % yield) as a white solid. t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.74 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H) 13.35 (br. s., 1 H).

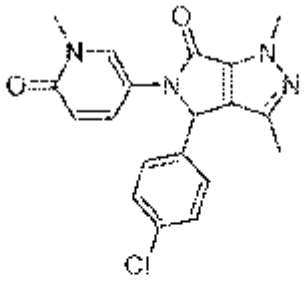
Example 3: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 2) (25 mg, 0.070 mmol) in DMF (1 mL) under Ar was added NaH (3.38 mg, 0.085 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 30 min and MeI (6.61 µL, 0.106 mmol) was added. After 1 hr at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4, and evaporated. The crude material was purified by preparative HPLC (Gilson gx-281; column: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; flow: 30 mL/min; gradient: 5% to 100% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H_2O, B = CH_3CN; detection: UV) to afford the title product (10 mg, 0.027 mmol, 38 % yield). t_R: 3.39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR

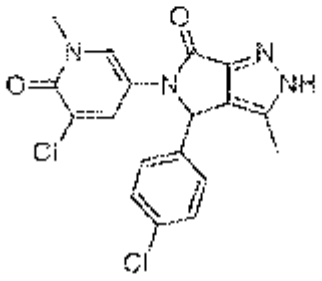
(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.30 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H). In addition to the title compound, a second product was isolated during this purification process and is described in Example 4.

Example 4: 4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



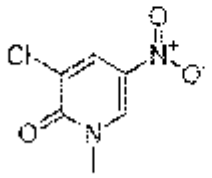
The title product (10 mg, 0.027 mmol, 38 % yield) was obtained upon purification of the crude material obtained in Example 3 by preparative HPLC (Gilson gx-281; column: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; flow: 30 mL/min; gradient: 5% to 100% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H_2O, B = CH_3CN; detection: UV) to afford the title product. t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.31 (d, J=9.4 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.41 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Example 5: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



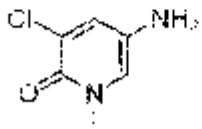
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 2 using 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 5.5). t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.38 (s, 1 H).

Step 5.1: 3-chloro-1-methyl-5-nitropyridin-2(1H)-one



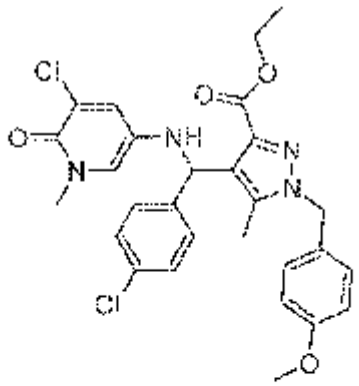
To a stirred suspension of 3-chloro-2-hydroxy-5-nitropyridine (10 g, 57.3 mmol) and K_2CO_3 (15.84 g, 115 mmol) in DMF (100 mL) under Ar was added MeI (5.37 mL, 86 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 hr at rt, concentrated, diluted with water, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4, and evaporated to afford the title product (10.38 g, 55.0 mmol, 96 % yield) as a yellow solid. t_R: 2.90 min (HPLC 1).

Step 5.2: 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one



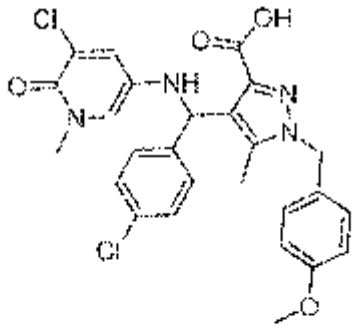
To a stirred solution of 3-chloro-1-methyl-5-nitropyridin-2(1H)-one (Step 5.1) (10.38 g, 55.0 mmol), EtOH (200 mL) and NH_4Cl (79 mL, 550 mmol) was added iron (9.22 g, 165 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 85 °C, filtered through a pad of celite, and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 2-10%) to afford the title product (6.77 g, 42.7 mmol, 78% yield) as a black solid. t_R: 0.29 min (LC-MS 1); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 5.3: Ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl) methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



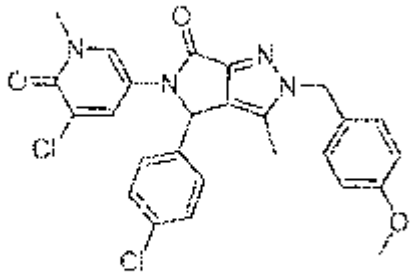
The title compound was prepared in an analogous procedure to that described in Step 1.4 using 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 5.14 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555 / 557 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 5.4: 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



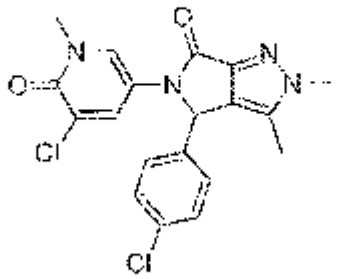
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 5.3). t_R: 4.35 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 5.5: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



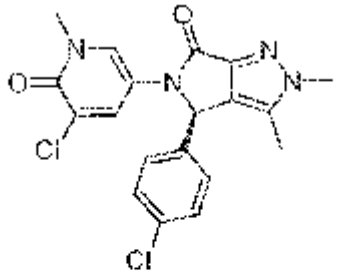
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 5.4). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 / 511 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.64 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 6: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



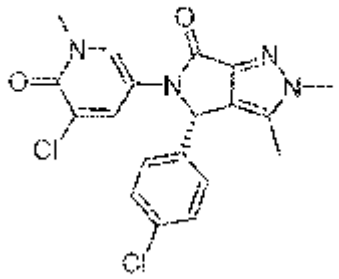
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 3 using 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 5). After work-up, the crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-2.5%) to afford the title product. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.39 (m, 2 H) 7.91 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Example 7: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



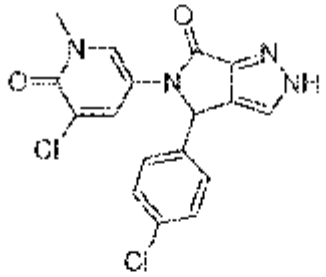
The title compound (40 mg, 0.099 mmol, 33.3 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) as a white solid after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm: mobile phase: $scCO_2$/EtOH 60:40 (isocratic); flow: 80 mL/min; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 6) (120 mg, 0.298 mmol) and trituration of the resulting residue in Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 8: (S)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



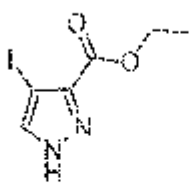
The title compound (43 mg, 0.107 mmol, 36 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) as a white solid after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm: mobile phase: $scCO_2$/EtOH 60:40 (isocratic); flow: 80 mL/min; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 6) (120 mg, 0.298 mmol) and trituration of the resulting residue in Et_2O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 9: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



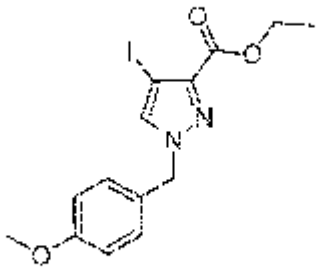
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 2 using 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 9.6). t_R: 3.39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 375 / 377 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.44 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 1 H) 7.94 - 7.97 (m, 1 H) 13.70 (br. s, 1 H).

Step 9.1: ethyl 4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate



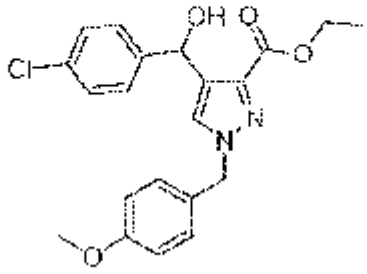
NIS (8.83 g, 39.2 mmol) and TFA (0.825 mL, 10.70 mmol) were added to a stirred solution of ethyl 1H-pyrazole-5-carboxylate (5 g, 35.7 mmol) in CH_3CN (120 mL) under Ar. The reaction mixture was stirred for 6 hr at rt, concentrated, diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 10-50%) to afford the title product (8.31 g, 31.2 mmol, 88 % yield) as a white solid. t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 267 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 9.2: ethyl 4-iodo-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



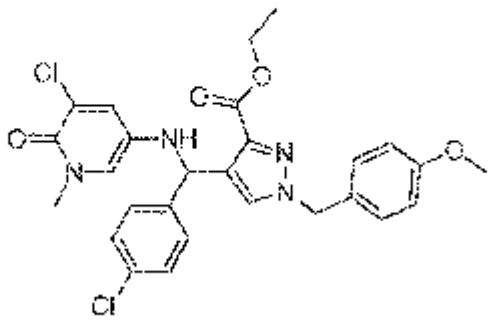
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.2 using ethyl 4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 9.1). t_R: 5.01 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.86 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 9.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



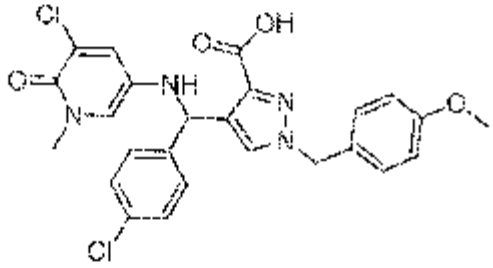
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 9.2). t_R: 5.05 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 9.4 : ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl) methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



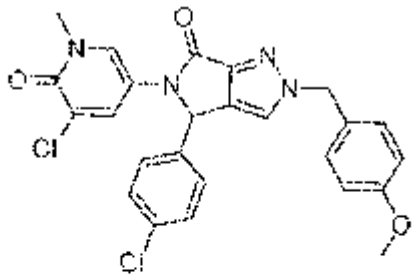
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 9.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.91 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541 / 543 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 9.5: 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



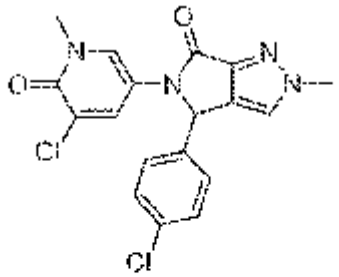
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 9.4). t_R: 4.19 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513 / 515 $[M+H]^-$ (LC-MS 2).

Step 9.6: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



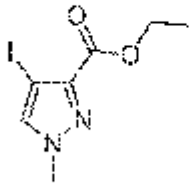
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 9.5). t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 495 / 497 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 10: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



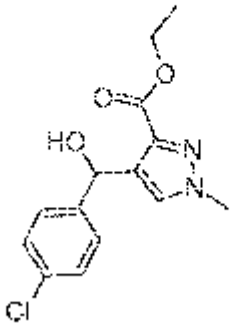
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 10.4). t_R: 3.65 min (HPLC 1); t_R: 0.82 min (LC-MS 2): ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H).

Step 10.1: ethyl 4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate



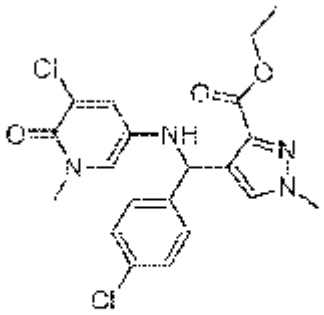
To a stirred solution of ethyl 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (5 g, 32.4 mmol) in CH_3CN (200 mL) under Ar was added I_2 (4.94 g, 19.46 mmol) and after 5 min CAN (10.67 g, 19.46 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 80 °C, concentrated, quenched with a 10% aq. $Na_2S_2O_3$ solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 25-45%) to afford the title product (9.04 g, 32.3 mmol, 100 % yield) as a white solid. t_R: 3.78 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 281 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 10.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



To a stirred solution of ethyl 4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 10.1) (2 g, 7.14 mmol) in THF (40 mL) under Ar was added TurboGrignard (5.77 mL, 7.50 mmol) at -10 °C. After 30 min, 4-chlorobenzaldehyde (1.004 g, 7.14 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 60 min at rt, quenched with a saturated aq. NH_4Cl solution, and extracted EtOAc. The combined organic layers were washed a saturated aq. NH_4Cl solution, dried over Na2SO4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 35-55%) to afford the title product (1.73 g, 5.87 mmol, 82 % yield) as a colorless oil. t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277 / 279 [M-18] (LC-MS 2); R_f = 0.15 (hexane/EtOAc 1:1).

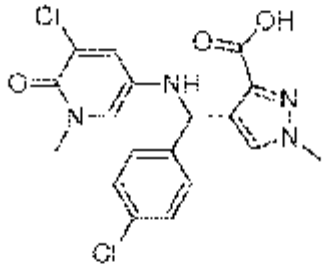
Step 10.3: ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl) methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



To a stirred solution of ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 10.2) (346 mg, 1.174 mmol) and triethylamine (0.818 mL, 5.87 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) under Ar was added Ms_2O (409 mg, 2.348 mmol) at -10°C. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature. 5-Amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2) (186 mg, 1.174 mmol) was added at 30 °C. After 20 h at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-3.5%) to afford the title product (110 mg, 0.253 mmol, 21 % yield) as a black

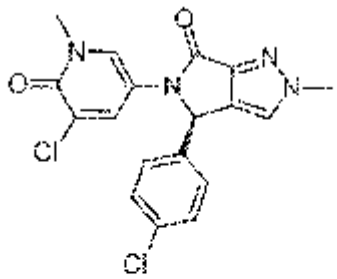
solid. t_R: 4.15 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435/437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 10.4: 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



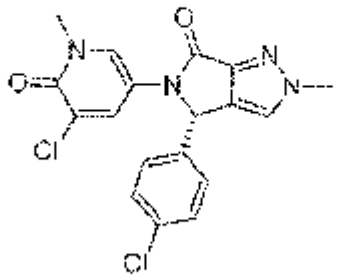
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 10.3). t_R: 3.36 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 / 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 11: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



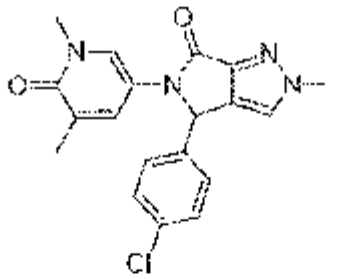
The title compound (18.5 mg, 0.048 mmol, 41 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.5%) after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/EtOH70:30 (isocratic); flow: 90 mL/min; detection UV: 215 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.66 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^-$ (LC-MS 2).

Reference Example 12: (S)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



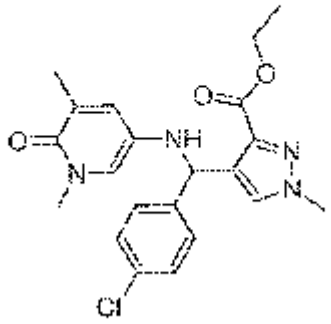
The title compound (18 mg, 0.046 mmol, 40.0 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.5 %) after chiral preparative chromatography (system: SFC-PicLab-Prep 100; column: Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / ethanol 70:30 (isocratic); flow: 90 mL/min; detection UV: 215 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R: 3.69 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 / 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 13: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



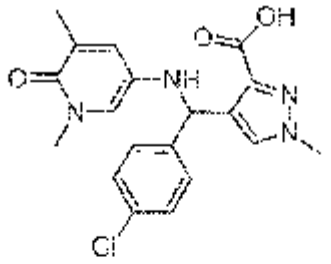
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 13.2). t_R: 3.44 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.22 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H).

Step 13.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



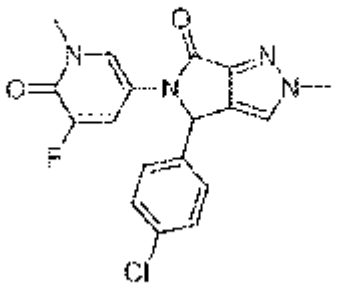
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 10.2) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). After purification by silica gel column chromatography, the resulting residue was further purified by preparative HPLC (Gilson gx-281; column: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; flow: 30 mL/min; gradient: 5% to 100% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H_2O, B = CH_3CN, detection: UV). t_R: 3.91 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 13.2: 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



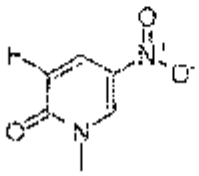
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 13.1). t_R: 3.12 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 14: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



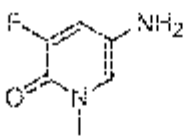
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 14.4). Trituration in Et_2O was done after purification on silica-gel. t_R: 3.46 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.46 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=11.4 Hz, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 2 H).

Step 14.1: 3-fluoro-1-methyl-5-nitropyridin-2(1H)-one



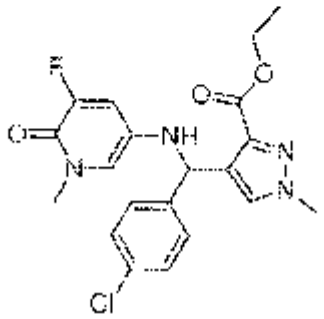
To a stirred suspension of 3-fluoro-2-hydroxy-5-nitropyridine (2.03 g, 12.84 mmol) and K_2CO_3 (3.55 g, 25.7 mmol) in DMF (20 mL) under Ar was added MeI (1.20 mL, 19.26 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at rt, concentrated, diluted with water (100 mL), and extracted with CH_2Cl_2. (2 x 150 mL) The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford the crude title product (2.06 g, 11.97 mmol, 93 % yield) as a yellow solid. t_R: 2.22 min (HPLC 1); t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 173 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 14.2: 5-amino-3-fluoro-1-methylpyridin-2(1H)-one



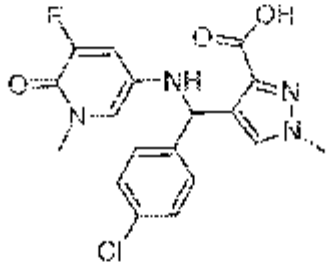
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 5.2 using 3-fluoro-1-methyl-5-nitropyridin-2(1H)-one (Step 14.1). t_R: 0.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 143 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 14.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino) methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



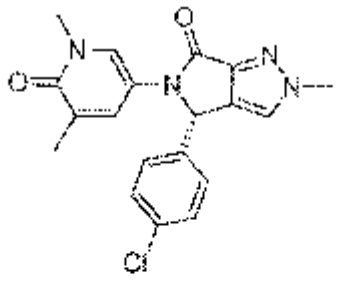
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using 5-amino-3-fluoro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 14.2). t_R: 3.95 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 14.4: 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



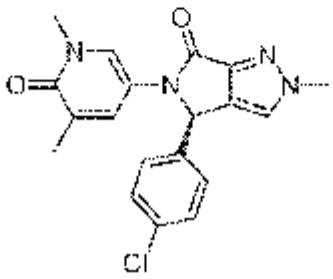
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 14.3). t_R: 3.22 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 15: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



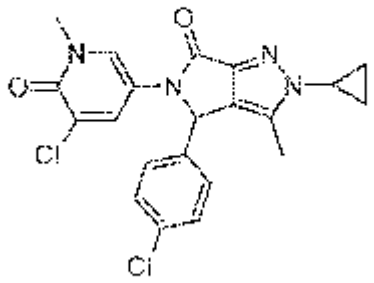
The title compound (80 mg, 0.217 mmol, 58 % yield) was obtained as a white solid after a chiral preparative chromatography (system: Thar/Waters SFC-100 MS; column: Novartis OD-I 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/EtOH 25%-35% in 6 of 8 min; flow: 100 mL/min; detection UV: 250 nm and detection MS: SIR, ESI+) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo [3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 13) (430 mg, 1.166 mmol), followed by a second chiral preparative chromatography (SFC: Thar 100; column DIOL, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradient: 22% B for 1 min, 22-27% B in 6 min, 27-50% B in 1 min, 50% B for 1.5 min, 50%-22% B in 1 min, 22% B for 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flow: 100 mL/min) of resulting (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one, and by trituration in Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 16: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



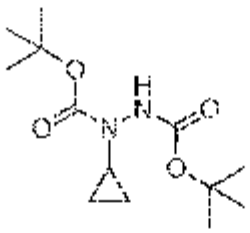
The title compound (83 mg, 0.225 mmol, 61.5 % yield) was obtained as a white solid after a chiral preparative chromatography (system: Thar/Waters SFC-100 MS; column: Novartis OD-I 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / ethanol 25%-35% in 6 of 8 min; flow: 100 mL/min; detection UV: 250 nm and detection MS: SIR, ESI+) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydro pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 13) (430 mg, 1.166 mmol), followed by a second chiral preparative chromatography (SFC: Thar 100, column PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 120Å; gradient: 5% B for 1 min, 5-10% B in 6 min, 10-50% B in 1 min, 50% B for 1.5 min, 50%-5% B in 1 min, 5% B for 0.5 min; A: scCO2, B: MeOH: flow 100 mL/min) of resulting (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one and by trituration in Et_2O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 17: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 17.7). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.19 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H).

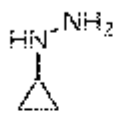
Step 17.1: di-tert-butyl 1-cyclopropylhydrazine-1,2-dicarboxylate



To a stirred solution of cyclopropyl magnesium bromide in THF (104 mL, 52.1 mmol) under Ar was added di-tert-butyl azodicarboxylate (12 g, 52.1 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature, quenched with a saturated aq. NH_4Cl solution, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. NH_4Cl solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2-10%) to afford the title product (11.84 g, 43.5 mmol, 83 % yield) as a white solid. R_f = 0.12 (CPS stain) (hexane/EtOAc 9:1)

Step 17.2: cyclopropylhydrazine

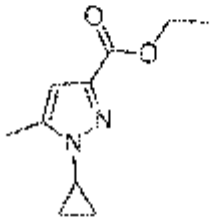
Intermediate 17A



A mixture of di-tert-butyl 1-cyclopropylhydrazine-1,2-dicarboxylate (Step 17.1) (11.84 g, 43.5 mmol) and HCl 4N in dioxane (109 mL, 435 mmol) was stirred for 24 hr at rt. The resulting

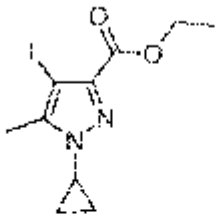
precipitate was collected by filtration to afford the title product (4.90 g, 43.5 mmol, 100 % yield) as a white solid.

Step 17.3: ethyl 1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



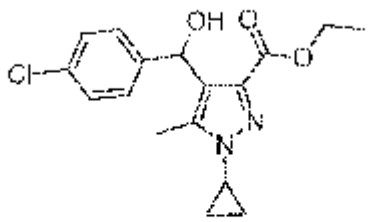
To a stirred solution of cyclopropylhydrazine (Step 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) in toluene (30 mL) and EtOH (30 mL) was added ethyl 2,4-dioxavalerate (6.34 mL, 45.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 100 °C, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-30%) to afford the title product (3.74 g, 19.26 mmol, 43 % yield). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 17.4: ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



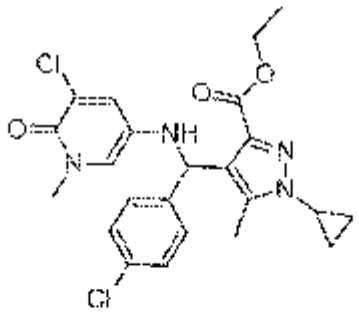
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 17.3). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 17.5: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



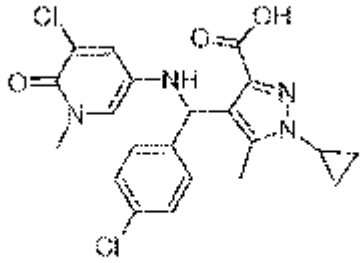
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 17.4). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): R_f = 0.35 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 17.6: ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl) methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



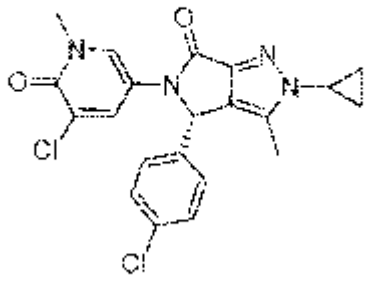
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 17.5) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.81 min (HPLC 1): t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 / 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 17.7: 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



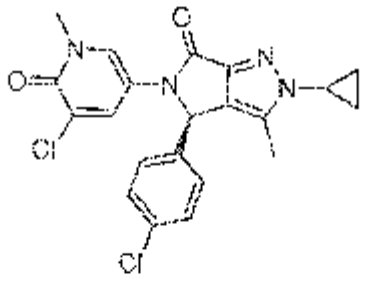
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 17.6). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 / 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 18: (S)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



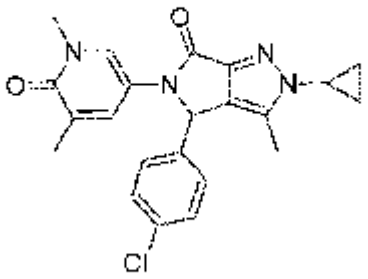
The title compound (54 mg, 0.126 mmol, 43.2 % yield) was obtained enantiomerically pure as a white solid (ee > 99.5%) after chiral preparative chromatography (System: Gilson PLC 2020; column: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4.6 mm; mobile phase: heptane / EtOH / MeOH 70:20:10; product dissolved in MeOH / EtOH (1:2); flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 17) (125 mg, 0.291 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 19: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



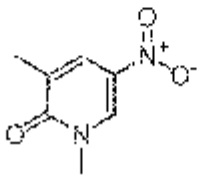
The title compound (54 mg, 0.126 mmol, 43.2 % yield) was obtained enantiomerically pure as a white solid (ee > 99,5 %) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4.6 mm; mobile phase: heptane / ethanol / MeOH 70:20:10; product dissolved in MeOH / EtOH (1:2); flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 17) (125 mg, 0.291 mmol. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^-$ (LC-MS 2).

Example 20: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



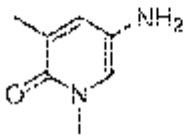
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 20.4). t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 - 1.17 (m, 4 H) 1.91 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.32 - 7.43 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.7Hz, 1 H).

Step 20.1: 1,3-dimethyl-5-nitropyridin-2(1H)-one



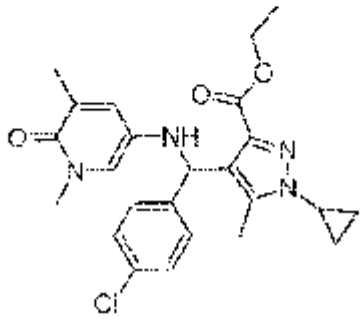
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 5.1 using 3-methyl-5-nitropyridin-2-ol. The reaction mixture was filtered and dried, then diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na2SO4 and evaporated to afford the title product as a yellow powder. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 20.2: 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one



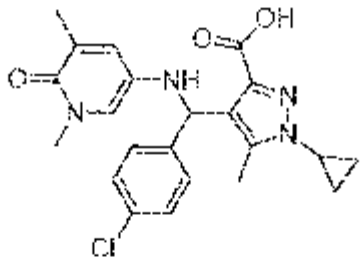
A mixture of 1,3-dimethyl-5-nitropyridin-2(1H)-one (Step 20.1) (16.4 g, 98 mmol), Pd/C 10% (2.0 g), THF (200 mL) and MeOH (200 mL) was stirred for 3 hr at rt under a hydrogen atmosphere (0.1 bar). The reaction mixture was filtered over celite and concentrated. The crude material was purified by chromatography (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 98/1/1) to afford the title product (10.3 g, 70.8 mmol, 73 % yield) as a green oil. The green oil was tritured in diethyl ether to afford a powder. t_R: 0.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 139 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 20.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



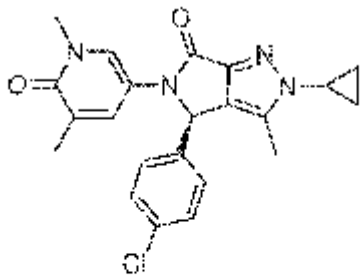
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 17.5) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 455 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 20.4: 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



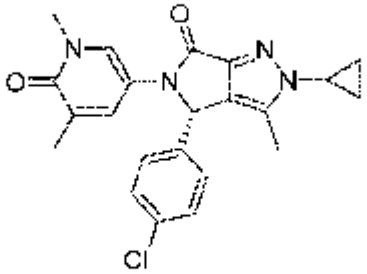
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 20.3). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 21: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



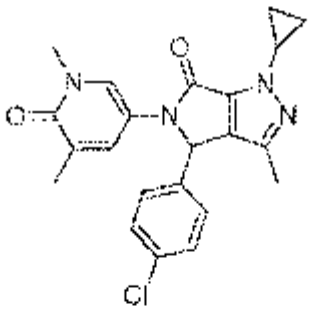
The title compound (37 mg, 0.090 mmol, 30.3 % yield) was obtained enantiomerically pure as a white solid (ee > 99.5 %) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4.6 mm; mobile phase: heptane / ethanol / MeOH 70:20:10: flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]-pyrazol-6(2H)-one (Example 20) (122 mg, 0.298 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 22: (S)- 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound (22 mg, 0.054 mmol, 18.03 % yield) was obtained enantiomerically pure as a white solid (ee > 99.5%) after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H 5µm, 250 x 4.6 mm; mobile phase: heptane / ethanol / MeOH 70:20:10; flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 20) (122 mg, 0.298 mmol), followed by achiral preparative chromatography (SFC: column Reprosil 70 NH2 (250 x 30 mm, 5 µm) -Dr Maisch; gradient 17-22% in 6 min; flow: 100 mL/min), and trituration in Et_2O. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

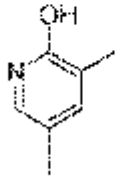
Example 23: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



In a 2-mL screw cap vial was introduced 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 23.9) (100 mg, 0.348 mmol), 5-iodo-1,3-

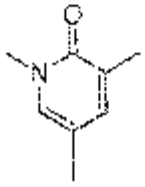
dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 23.2) (104 mg, 0.417 mmol), tripotassium phosphate (148 mg, 0.695 mmol), copper(I) iodide (6.62 mg, 0.035 mmol), N,N'-imethylethylenediamine (7.48 µL, 0.070 mmol) and dioxane (2 mL). The reaction mixture was stirred for 6 hr at 120 °C, concentrated, diluted with water, and extreacted with EtOAc. The combined organic layers were washed once with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) followed by crystallization of the resulting residue in Et_2O to provide the title product (85 mg, 0.208 mmol, 69 % yield) as a white solid. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 - 1.15 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 2 H) 1.86 - 2.01 (m, 6 H) 3.39 (br. s., 3 H) 3.75 - 3.90 (m, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 3 H) 7.75 (br. s., 1 H).

Step 23.1: 5-iodo-3-methylpyridin-2-ol



Sodium nitrite (0.708 g, 10.25 mmol) was added to a mixture of 5-iodo-3-methyl-pyridin-2-ylamine (2 g, 8.55 mmol) and H_2SO_4 (12 mL) at 0 °C. The reactiom mixture was stirred 15 min at 60°C, allowed to cool down, and poured onto crushed ice. Boric acid (1.057 g, 17.09 mmol) was added and the solution was quickly heated to 100 °C. The reaction mixture was cooled down and neutralized with a saturated aq. NH_4OH solution. The suspension was filtered to afford the crude title product (1.67 g, 7.11 mmol, 83 % yield) as a brown solid. t_R: 2.85 min (HPLC 1); t_R: 0.62 min (LC-MS 2); ESI-MS: 236 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

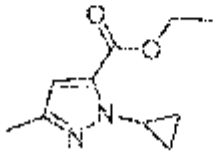
Step 23.2: 5-iodo-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one



To a stirred suspension of 5-iodo-3-methylpyridin-2-ol (Step 23.1) (1.67 g, 7.11 mmol) and K_2CO_3 (1.964 g, 14.21 mmol) in DMF (20 mL) was added MeI (0.666 mL, 10.66 mmol) at rt under Ar. The reaction mixture was stirred 1 hr at rt, concentrated, diluted with water, and extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed once with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 50-65) to afford the title product (1.40 g, 5.62 mmol, 79 %

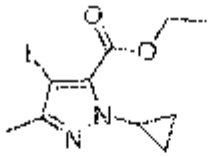
yield) as a brown solid. t_R: 3.31 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 250 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 23.3: ethyl 1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



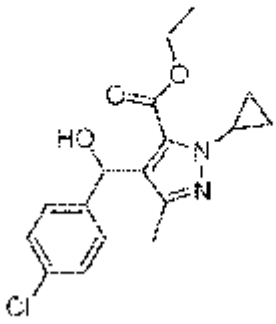
To a stirred solution of cyclopropylhydrazine (Step 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) in toluene (30 mL) and EtOH (30 mL) was added ethyl 2,4-dioxavalerate (6.34 mL, 45.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 100 °C, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-30%) to afford the title product (3.01 g, 15.50 mmol, 34 % yield). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 9:1).

Step 23.4: ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



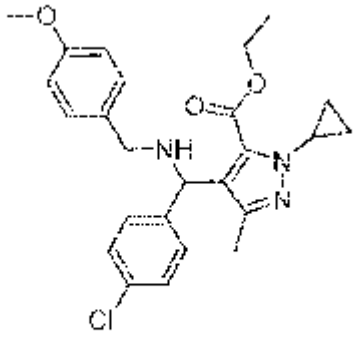
To a stirred solution of ethyl 1-cyclopropyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 23.3) (3 g, 15.45 mmol) in CH_3CN (80 mL) under Ar was added I_2 (2.352 g, 9.27 mmol) and after 5 min CAN (5.08 g, 9.27 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 80 °C, concentrated, quenched with a 10% aq. $Na_2S_2O_3$ solution, and extracted with EtOAC (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-5%) to afford the title product (4.33 g, 13.53 mmol, 80% yield) as a yellow oil. t_R: 5.62 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexane/EtOAc 9:1).

Step 23.5: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



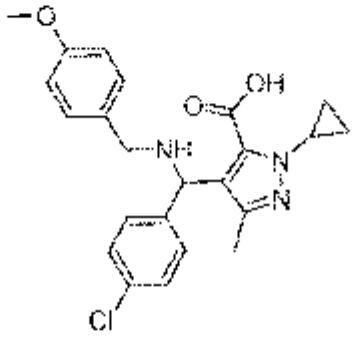
To a stirred solution of ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 23.4) (4.33 g, 13.53 mmol)) in THF (100 mL) under Ar was added TurboGrignard (14.88 mmol) at -10°C. After 15 min, 4-chlorobenzaldehyde (1.901 g, 13.53 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature, quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (150 mL), extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (75 mL), dried (Na_2SO_4), and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-25%) to afford the title product (2.12 g, 6.33 mmol. 46.8 % yield) as a colorless oil. t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 335 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.62 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 23.6: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



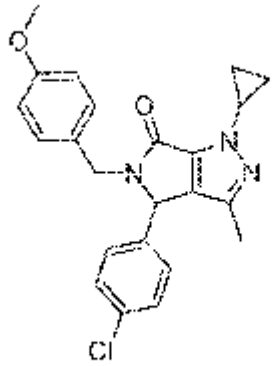
To a stirred solution of ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 23.5) (2.12 g, 6.33 mmol) and triethylamine (4.41 mL, 31.7 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) under Ar was added Ms_2O (2.206 g, 12.66 mmol) at -10°C. The reaction mixture was stirred for 30 min at this temperature. 4-Methoxybenzylamine (0.827 ml, 6.33 mmol) was added at 30°C. After 15 h at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc 5-20%) to afford the title product (2.22 g, 4.89 mmol, 77% yield) as a colorless oil. t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 23.7: 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



In a 100-mL flask was introduced 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 23.6) (2.22 g, 4.89 mmol) and LiOH.H_2O (0.616 g, 14.67 mmol) in dioxane (15 mL) and H_2O (6 mL). The reaction mixture was stirred for 20 hr at rt, quenched with 0.5N HCl (100 mL), and diluted with EtOAc (100 mL). The resulting suspension was filtered to afford the title compound (2.30 g, 4.59 mmol, 94% yield) as a colorless solid. t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

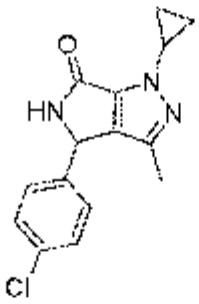
Step 23.8: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 23.7) (2.30 g, 4.59 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) under Ar was added 1-chloro-N,N,2-trimethyl-1-propenylamine (0.846 mL, 6.43 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 hr at rt, quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (75 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc 5-30%) to afford the title product (1.82 g, 4.24 mmol, 92% yield) as a yellow oil. t_R: 5.76 min

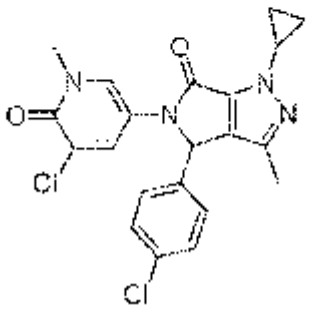
(HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 23.9: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



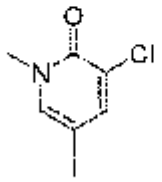
In a 20-mL MW vial was introduced (Step 23.8) (1.82 g, 4.46 mmol) and TFA (10.31 mL, 134 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 hr at 100 °C and additional 2 hr at 120 °C MW irradiation. The reaction mixture was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 20-55%) to afford the title product (713 mg, 2.478 mmol, 55 % yield) as a yellow solid. t_R: 4.20 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (hexane/EtOAc 1:1).

Example 24: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



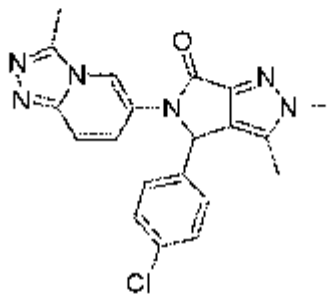
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 23 (100 °C instead of 120 °C) using 3-chloro-5-iodo-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 24.1). After purification by silica gel column chromatography, the resulting residue was triturated in hexane. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 / 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.06 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.90 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.74Hz, 1 H).

Step 24.1: 3-chloro-5-iodo-1-methylpyridin-2(1H)-one



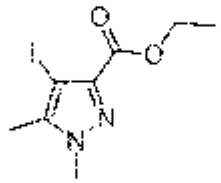
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 23.2 using 3-chloro-5-iodo-pyridin-2-ol. t_R: 3.30 min (HPLC 1); t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 270 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.79 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 25: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



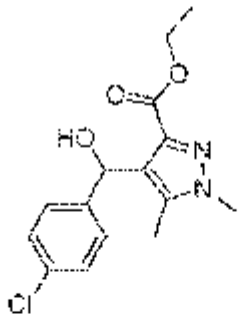
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 24 using 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 25.6) and 6-bromo-3-methyl[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridine. After purification by silica gel column chromatography, the resulting residue was purified by SFC (Thar 100; column: PFP, 25 cm, Ø 3 cm. 5µm, 60Å; gradient: 10% B for 1 min, 10-15% B in 6 min, 15-50% B in 1 min, 50% B for 1.5 min, 50%-10% B in 1 min, 10% B for 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flow: 100 mL/min). The residue was triturated in Et_2O. t_R: 3.26 min (HPLC 1); t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Step 25.1: ethyl 4-iodo-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



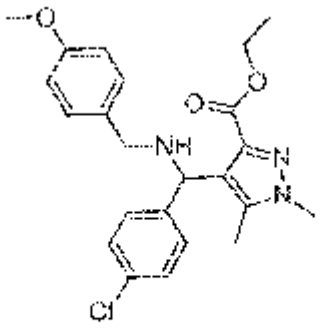
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 (extraction with EtOAc instead of CH_2Cl_2) using ethyl 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate. t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2): ESI-MS: 295.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 25.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



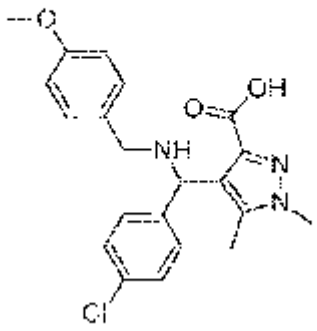
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 25.1). t_R: 4.44 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M+H-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Step 25.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



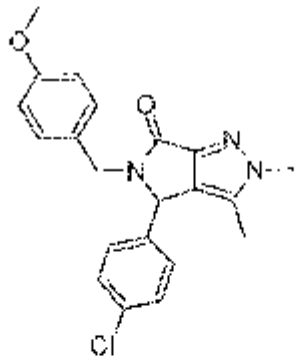
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 25.2) and 4-methoxybenzylamine. t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 428 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.59 (EtOAc).

Step 25.4: 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



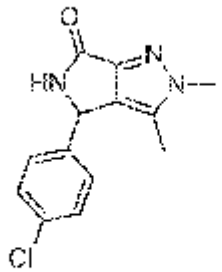
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1.5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 25.3). The reaction mixture was quenched with 0.5N HCl, diluted with EtOAc, and cooled down to 0 °C. The suspension was filtered to afford crude product as a white solid. t_R: 3.38 min (HPLC 1); t_R: 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 400 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 25.5: 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



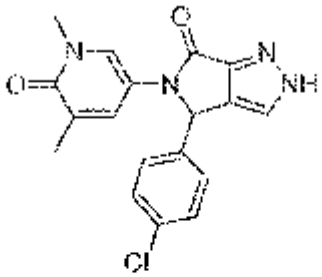
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((4-methoxybenzyl)amino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 25.4). t_R: 5.07 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 382.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (EtOAc).

Step 25.6: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



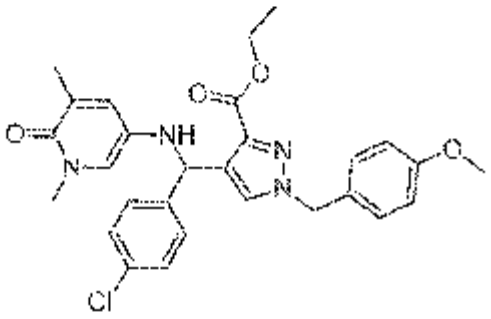
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 2 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 25.5). t_R: 3.61 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 262 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 26: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



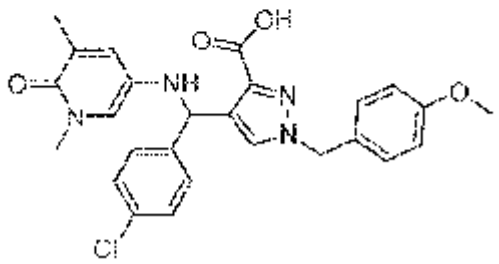
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 2 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 26.3). After purification by silica gel column chromatography, the product was triturated in Et_2O. t_R: 3.18 min (HPLC 1); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_3) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.42 - 7.45 (m, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 13.69 (s, 1 H).

Step 26.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl) -1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



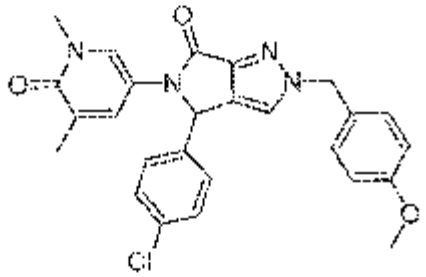
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 9.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.72 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.16 (EtOAc).

Step 26.2: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



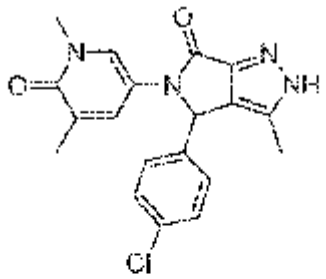
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 26.1). t_R: 3.96 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 26.3: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



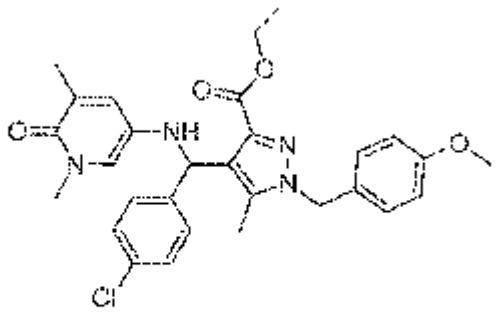
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 26.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 27: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



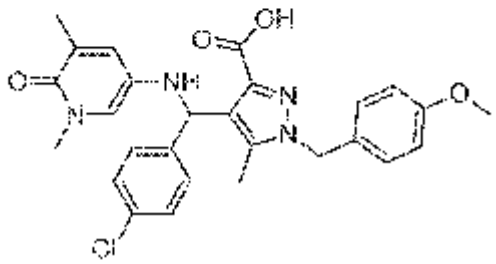
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 2 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 27.3). t_R: 3.34 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 369 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.08 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.31 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 13.33 (br. s., 1 H).

Step 27.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



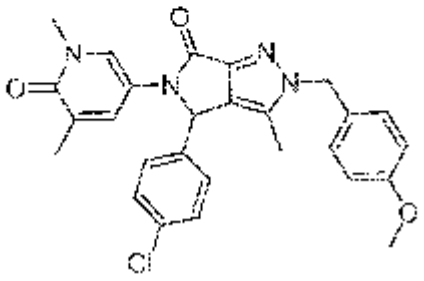
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 1.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 27.2: 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



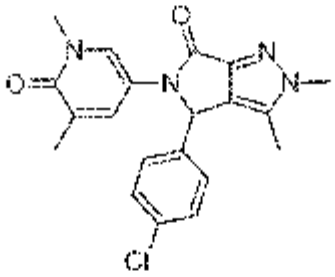
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 27.1). The reaction mixture was quenched with 0.5N HCl and diluted with EtOAc. The suspension was filtered to afford crude product as a white solid. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2): ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 27.3: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



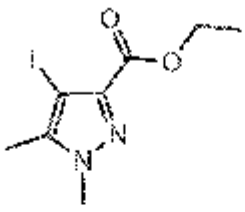
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 27.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 489 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Example 28: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 28.4). t_R: 3.62 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

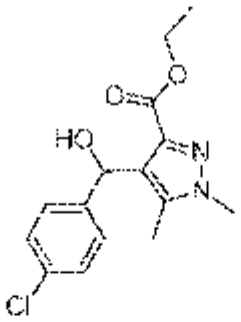
Step 28.1: ethyl 4-iodo-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate. t_R: 4.07 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 1:1).

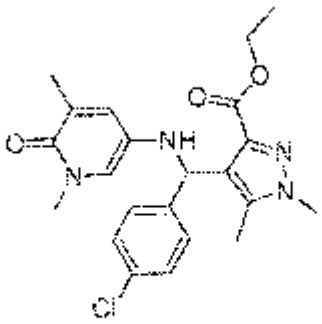
Step 28.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate

Intermediate 28A



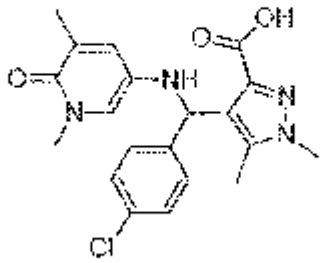
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.1). t_R: 4.42 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291 $[M-18+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Step 28.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



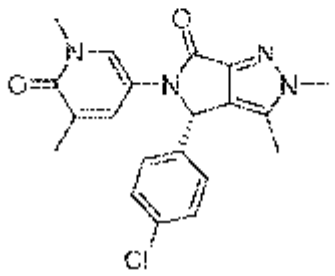
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.2) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 28.4: 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



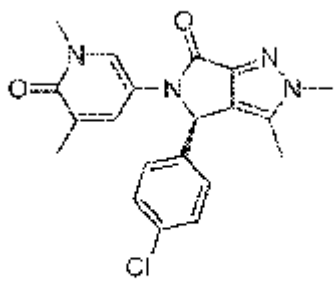
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.3). t_R: 3.27 min (HPLC 1); t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 29: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



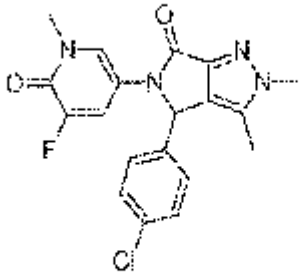
The title compound (23 mg, 0.060 mmol, 34.3 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.5 %) as a white solid after preparative chiral chromatography (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratic); flow: 80 mL/min; detection UV: 215 nm; cycle time: 12 min) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 28) (67 mg, 0.175 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 30: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



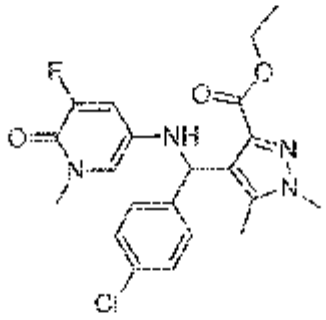
The title compound (24 mg, 0.063 mmol, 35.8 % yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.5%) as a white solid after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / EtOH 70:30 (isocratic); flow: 80 mL/min; detection UV: 215 nm; cycle time: 12 min) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 28) (67 mg, 0.175 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 31: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



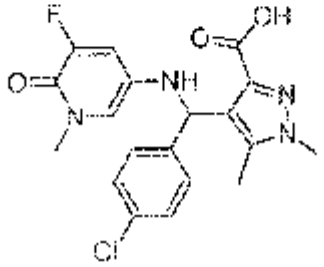
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 31.2). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.79 (br. s, 1 H).

Step 31.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



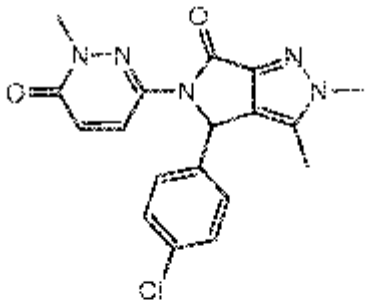
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.2) and 5-amino-3-fluoro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 14.2). t_R: 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 31.2: 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



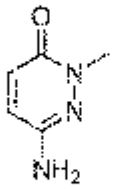
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 31.1). t_R: 3.40 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 32: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



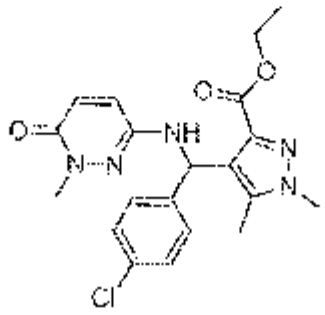
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid Step 32.3). t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 370 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.96 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 8.21 (d, J=9.8 Hz, 1 H).

Step 32.1: 6-amino-2-methylpyridazin-3(2H)-one



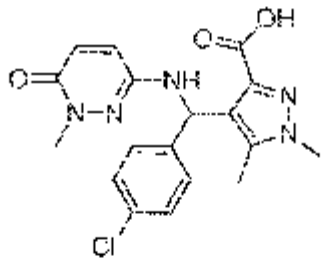
A mixture of 6-aminopyridazin-3-ol (2 g, 18.00 mmol), NaOH (0.720 g, 18.00 mmol) and MeI (1.126 mL, 18.00 mmol) was stirred for 2.5 hr at 85 °C under Ar. The reaction mixture was concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1% / CH_2Cl_2/MeOH 4-7%) to afford the title product (538 mg, 4.30 mmol, 24 % yield) as a yellow solid. t_R: 0.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 126 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 32.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy with the procedure described in Step 1.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.2) and 6-amino-2-methylpyridazin-3(2H)-one (Step 32.1). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 416 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

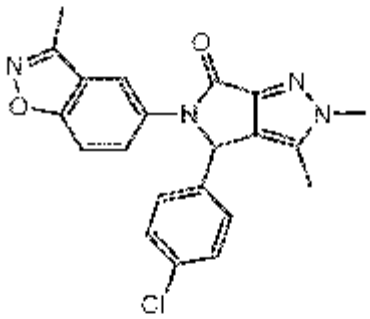
Step 32.3 : 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy with the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-

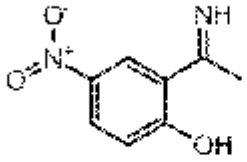
1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 32.2). t_R: 3.51 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 388 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 33: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



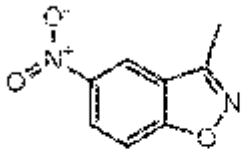
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 33.5). t_R: 4.70 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.44 - 2.57 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.52 (s, 1 H) 7.29 (s, 4 H) 7.63 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H).

Step 33.1: 2-(1-iminoethyl)-4-nitrophenol



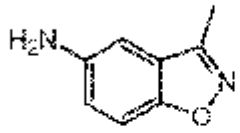
A mixture of 2-hydroxy-5-nitroacetophenone (2.96 g, 16.34 mmol) and ammonia in MeOH (11.67 mL, 82 mmol) was stirred for 1 hr at rt. The reaction mixture was concentrated to afford the crude title product (2.94 g, 16.32 mmol, 100 % yield) as a yellow solid. t_R: 0.53 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 33.2: 3-methyl-5-nitrobenzo[d]isoxazole



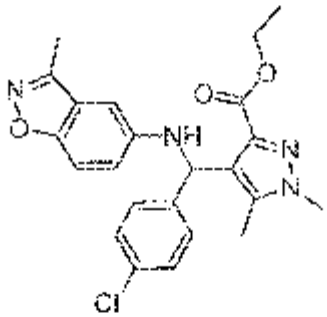
To a stirred suspension of 2-(1-iminoethyl)-4-nitrophenol (Step 33.1) (2.94 g, 16.32 mmol) in THF (40 mL) was added N-chlorosuccinimide (3.27 g, 24.48 mmol) and K_2CO_3 (4.51 g, 32.6 mmol) under Ar. The reaction mixture was stirred for 3 hr at rt, quenched with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-15 %) to afford the title product (2.8 g, 15.72 mmol. 96 % yield) as a white solid. t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 33.3: 3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine



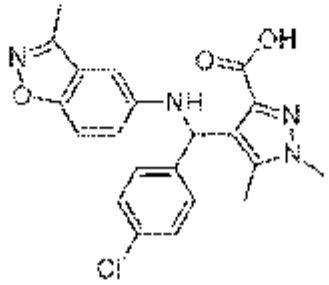
To a stirred solution of 3-methyl-5-nitrobenzo[d]isoxazole (Step 33.2) (1.8 g, 10.10 mmol) in AcOH (40 mL) was added a solution of tin(II) chloride dihydrate (6.84 g, 30.3 mmol) in HCl (15 mL, 494 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hr at 100 °C, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, diluted with water, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed once with a saturated aq. NH_4Cl solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 20-50) to afford the title product (458 mg, 3.09 mmol, 31 % yield) as a pink solid. t_R: 0.50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 149 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 33.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



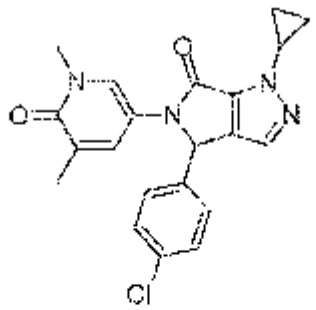
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 28.2) and 3-methylbenzo[d]isoxazol-5-amine (Step 33.3). t_R: 5.40 min (HPLC 1): t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.77 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 33.5: 4-((4-chlorophenyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



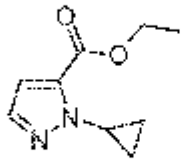
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-ylamino)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 33.4). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 34: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



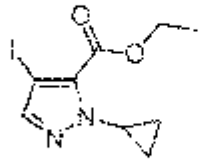
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 34.5). The crude product was purified by silica gel column chromatography (EtOAc). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.08 (m, 2 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.85 - 3.93 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Step 34.1: ethyl 1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



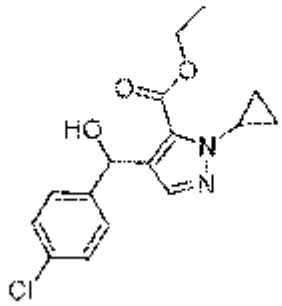
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using cyclopropylhydrazine (Step 17.2) and ethyl 4-(Dimethylamino)-2-oxobut-3-enoate at 125°C for 8 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-45%). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 34.2: ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-1H-pyrazole-5-carboxylate



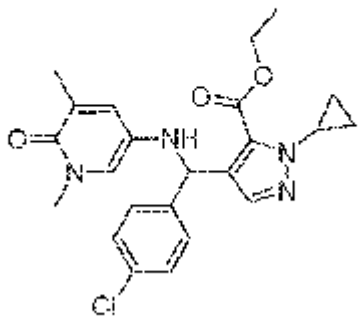
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 34.1). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2-10%). t_R: 5.32 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (hexane/EtOAc 9:1).

Step 34.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



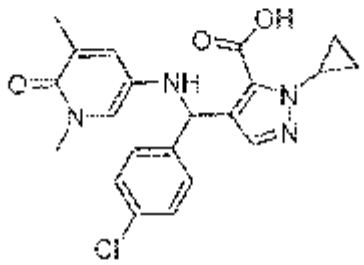
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 34.2) at RT for 20 hr. t_R: 5.00 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): R_f = 0.71 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 34.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



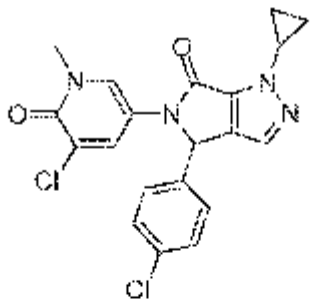
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 34.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.78 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc).

Step 34.5: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 34.4). t_R: 3.76 min (HPLC 1); t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$; ESI-MS: 411.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

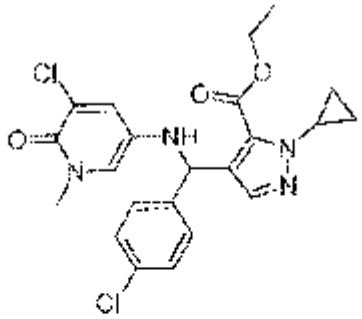
Example 35: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-

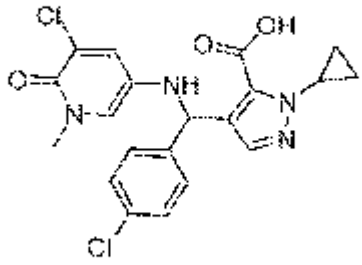
1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 35.2). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 / 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.88 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Step 35.1: Ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



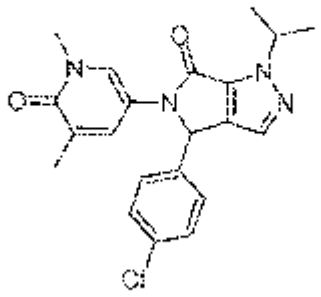
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 34.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 5.04 min (HPLC 1); t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (EtOAc).

Step 35.2: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



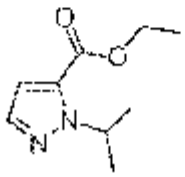
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 35.1). t_R: 4.04 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 36: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



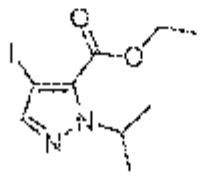
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 36.5). t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.56 (m, 6 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.73 - 4.87 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.71 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Step 36.1: ethyl 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



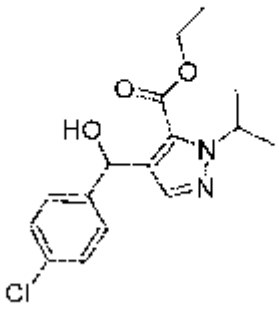
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using isopropylhydrazine hydrochloride and ethyl 4-(dimethylamino)-2-oxobut-3-enoate at 120 °C for 18 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-40%). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.95 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 36.2: ethyl 4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



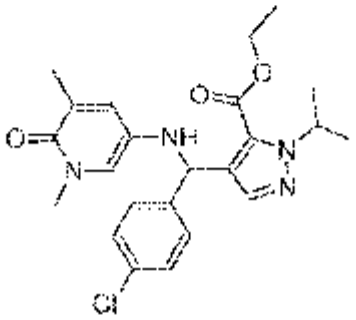
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 36.1). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2-10%). t_R: 5.64 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (hexane/EtOAc 9:1).

Step 36.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



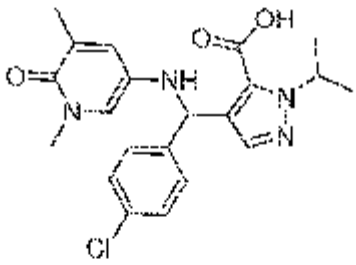
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 36.2) at RT for 20 hr. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 323 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 36.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 36.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (EtOAc).

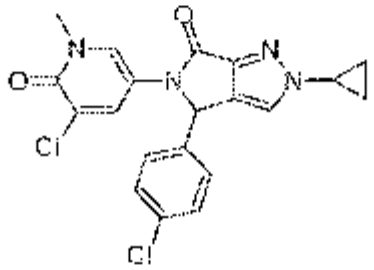
Step 36.5: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 36.4). t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415

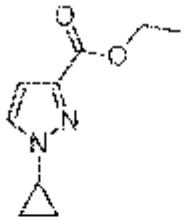
$[M+H]^+$, ESI-MS: 413.1 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 37: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



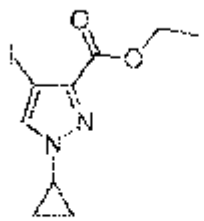
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 37.5). t_R: 4.08 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 - 1.05 (m, 2 H) 1.09 - 1.15 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.87 - 7.95 (m, 3 H).

Step 37.1: ethyl 1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



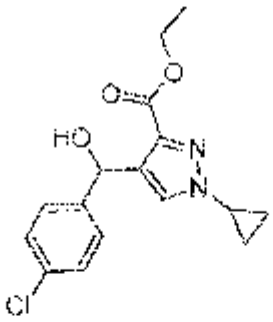
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using cyclopropylhydrazine (Step 17.2) and ethyl 4-(dimethylamino)-2-oxobut-3-enoate at 125 °C for 8 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-45%). t_R: 3.45 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.59 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 37.2: ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate



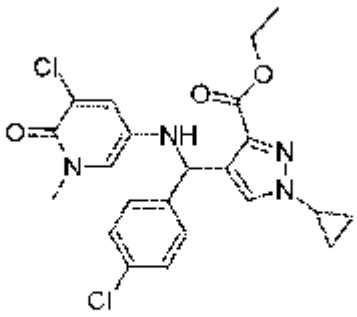
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 37.1). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-20%). t_R: 4.43 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 307 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.70 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 37.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



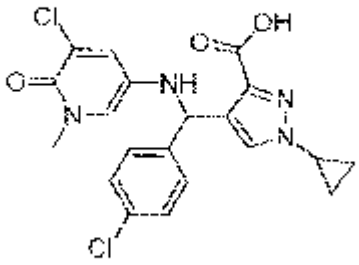
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-cyclopropyl-4-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 37.2) at RT for 1 hr. t_R: 4.58 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 303 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 37.4: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



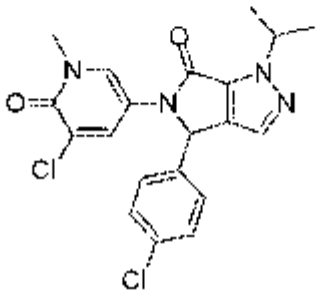
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 37.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.54 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Step 37.5: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



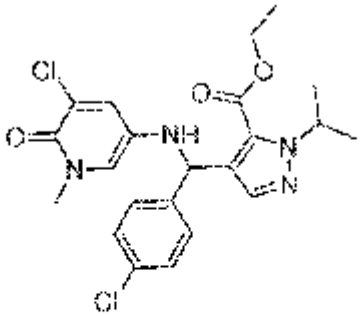
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 37.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 / 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 431 /433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 38: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



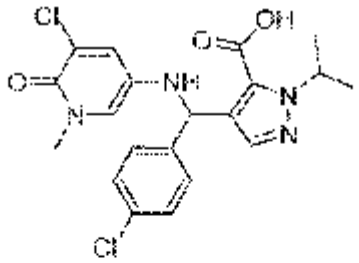
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 38.2). t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.55 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.75 - 4.86 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 38.1: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



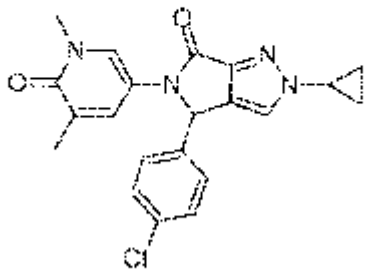
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 36.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 5.17 min (HPLC 1); t_R: 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (EtOAc).

Step 38.2: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



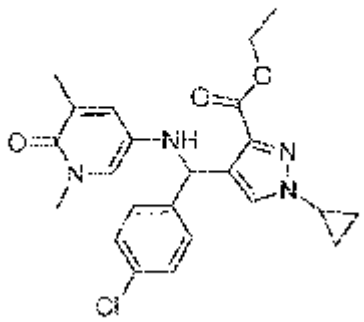
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 38.1). t_R: 4.17 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 39: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



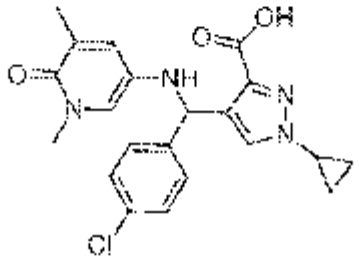
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 39.2). t_R: 3.88 min (HPLC 1); t_R: 0.68 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H) 1.08 - 1.14 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.68 - 7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

Step 39.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



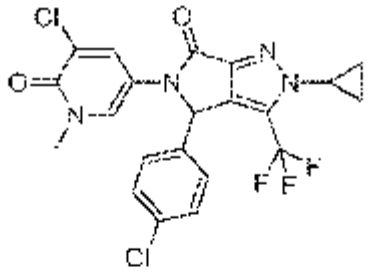
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 37.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.31 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 441 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Step 39.2: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 39.1). t_R: 3.47 min (HPLC 1); t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$; ESI-MS: 411 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

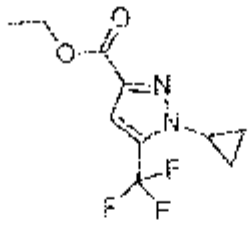
Example 40: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 40.4) at RT for 30 min. t_R: 1.12 min (LC-

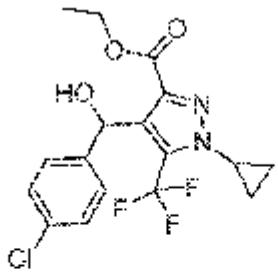
MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1% ammonia); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.22 - 1.38 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.86 - 4.00 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.26 (m, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.36 (m, *J*=8.6Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Step 40.1: ethyl 1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using cyclopropylhydrazine (Step 17.2) and ethyl 5,5,5-trifluoro-2,4-dioxopentanoate at 100°C for 2 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc 9:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (hexane/EtOAc 9:1).

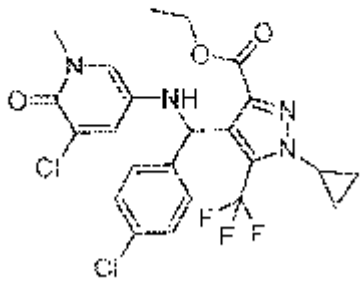
Step 40.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



LDA (3.70 mL, 6.66 mmol) was added dropwise to a stirred solution of ethyl 1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 40.1) (1.18 g, 4.75 mmol) in THF (30 mL). After 15 minutes at -78 °C, a solution of 4-chlorobenzaldehyde (668 mg, 4.75 mmol) in THF (5 mL) was slowly added. The reaction was stirred at -78 °C for 15 min. quenched with 1 mL of saturated NH_4Cl solution, partitioned between EtOAc and water and both phases separated. The aq. phase was extracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/20% EtOAc) to afford the title product (1.5 g, 3.40 mmol, 71% yield) as a yellow solid. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (hexane/EtOAc 8:2).

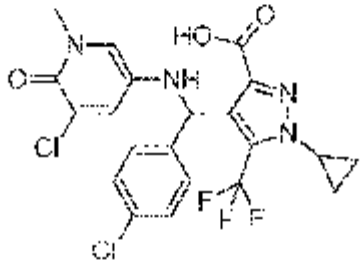
Step 40.3: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-

methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



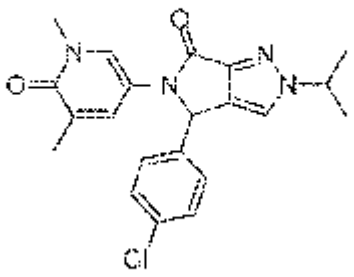
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 40.2) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2) at RT for 3 days. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (5% MeOH/CH_2Cl_2).

Step 40.4: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



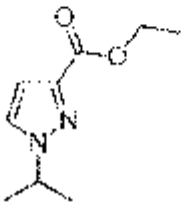
To a solution of ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 40.3) (350 mg, 0.569 mmol) in THF (3 mL) and MeOH (3 mL) was added 2M NaOH (2.84 mL, 5.69 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 1 hr. Volatiles were evaporated and the resulting aq. phase was adjusted to pH 5 with 2N HCl, extracted twice with EtOAc and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was triturated in EtOAc to afford the title product (222 mg, 0.443 mmol, 78% yield) as an off-white solid. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 41: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



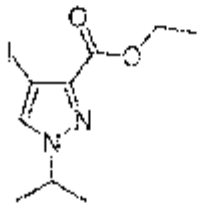
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 41.5). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 - 1.47 (m, 6 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.54 - 4.65 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

Step 41.1: ethyl 1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



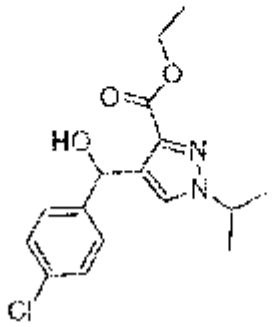
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using isopropylhydrazine hydrochloride and ethyl 4-(Dimethylamino)-2-oxobut-3-enoate at 120 °C for 18 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 2.5-40%). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 41.2: ethyl 4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



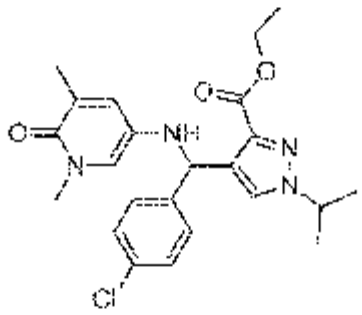
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 41.1). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-25%). t_R: 4.62 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 309 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 41.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



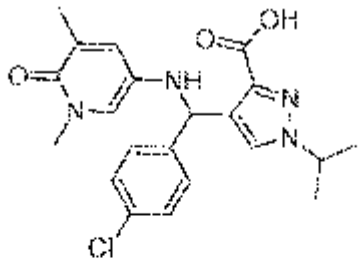
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 41.2) at RT for 1 hr. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 305 $[M-18]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 41.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 41.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

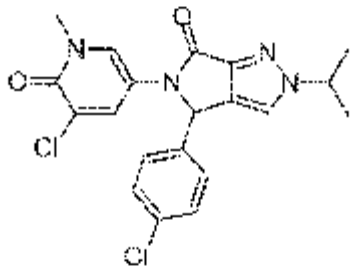
Step 41.5: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-isopropyl-1H-

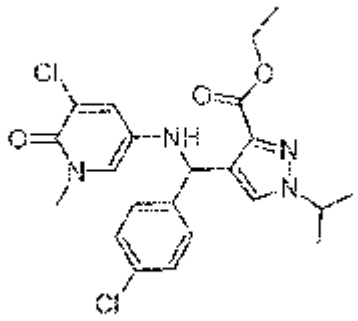
pyrazole-3-carboxylate (Step 41.4). t_R: 3.56 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415 $[M+H]^+$, ESI-MS: 413 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 42: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



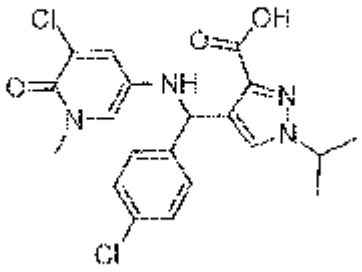
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 42.2). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 - 1.46 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.54 - 4.67 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.88 - 7.90 (m, 1 H) 7.91 - 7.93 (m, 1 H).

Step 42.1: Ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



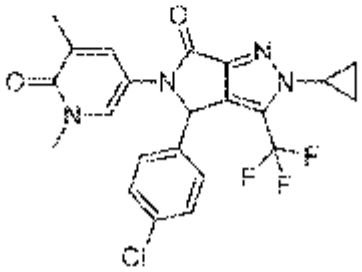
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 41.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.65 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc).

Step 42.2: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



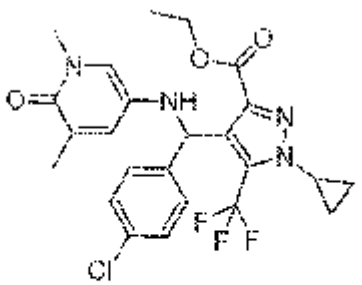
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 42.1). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 / 437 $[M+H]^+$, ESI-MS: 433 / 435 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 43: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



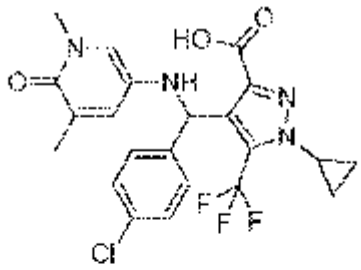
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 43.2) at RT for 30 min. t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1%ammonia); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.21 (m, 2 H) 1.21 - 1.37 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.87 – 3.97 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.29 – 7.39 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 43.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



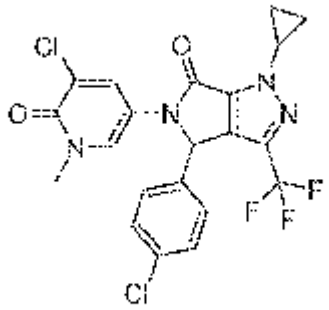
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 40.2) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) at RT for 4 days. t_R: 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Step 43.2: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



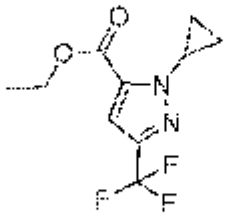
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 43.1). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 44: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



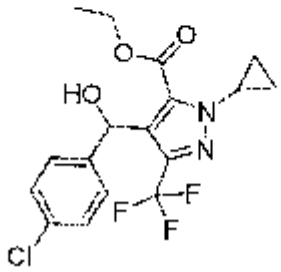
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 44.4).; t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2 /5%MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_5) δ ppm 1.08 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 - 1.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.89 - 4.09 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 4 H) 7.90 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Step 44.1: ethyl 1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



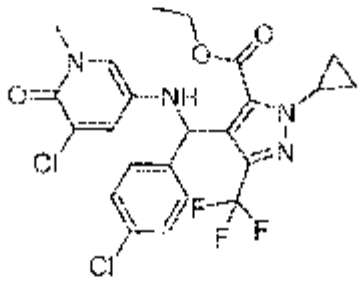
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using cyclopropylhydrazine (Step 17.2) and ethyl 5,5,5-trifluoro-2,4-dioxopentanoate at 100°C for 2 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 9:1). t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 249.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (hexane/EtOAc 9:1).

Step 44.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.2 using ethyl 1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 44.1) and 4-chlorobenzaldehyde. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (hexane/15% EtOAc).

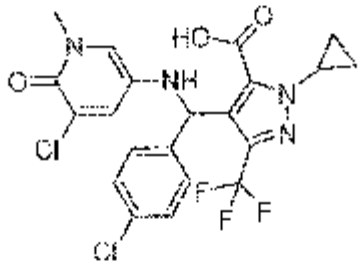
Step 44.3: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate

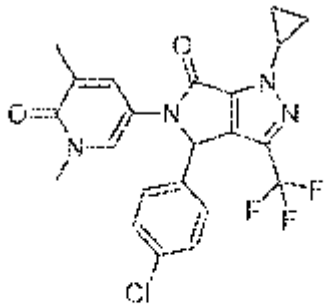
(Step 44.2) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2) at RT for 60 hr. t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 ($EtOAc/CH_2Cl_2$ 1:1).

Step 44.4: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



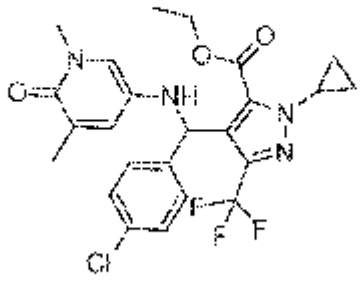
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.4 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 44.3). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 / 503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 45: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



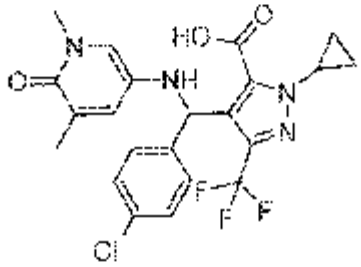
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 45.2). t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (CH_2Cl_2/5%MeOH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 - 1.40 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 7.21 - 7.40 (m, 5 H) 7.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 45.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



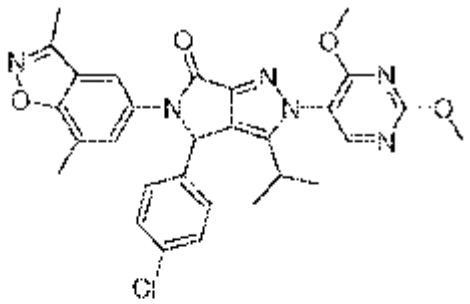
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 44.2) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) at RT for 40 hr. t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (5%MeOH/CH_2Cl_2).

Step 45.2: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.4 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 45.1). t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481 / 483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479 / 501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

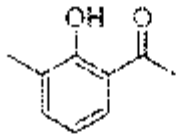
Example 46: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-

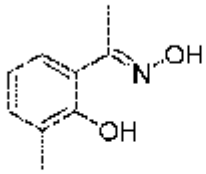
5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 46.13). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.69 (s, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H) 7.84 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Step 46.1: 1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone



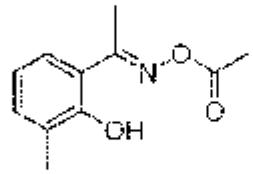
To a colorless solution of 3-methyl-salicylic acid (1 g, 6.57 mmol) in Et_2O (50 mL) under argon and cooled down to 0°C was added dropwise methyllithium 1.6M in Et_2O (12.32 mL, 19.72 mmol) over 20 min. The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 min then allowed to warm up and stir overnight at RT. The reaction mixture was slowly poured into a stirred mixture of 100 g of ice and HCl 4N (50 mL) and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with 10% $NaHCO_3$ solution and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title product (920 mg, 5.94 mmol, 90% yield) as a pale yellow oil. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481/483 $[M+H]^+$, ESI-MS: 479/501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc 3:1).

Step 46.2: (E)-1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone oxime



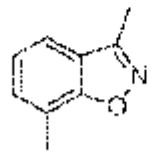
1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone (Step 46.1) (900 mg, 5.87 mmol) was dissolved in MeOH (15 mL) and NaOAc (771 mg, 9.40 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (612 mg, 8.81 mmol) were successively added. The resulting mixture was heated up and stirred at 60°C for 2 hr. The reaction mixture was poured into brine and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title product (964 mg, 5.25 mmol, 89% yield) as a colorless solid. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 166 $[M+H]^+$, ESI-MS: 164 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.66 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 46.3: (E)-1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone O-acetyl oxime



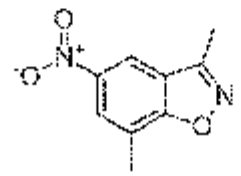
(E)-1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone oxime (Step 46.2) (5.5 g, 30 mmol) was added into Ac_2O (48.1 mL, 509 mmol) under argon and the resulting mixture was stirred at RT for 1.5 hr. The reaction was concentrated to 10 mL volume under reduced pressure; the resulting suspension was diluted with cold water and stirred at RT until a fine precipitate occurred. The resulting solid was filtrated off, washed with water and dried to afford the title product (6.03 g, 28.8 mmol, 96% yield) as colorless solid. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$; R_f = 0.60 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 46.4: 3,7-dimethylbenzo[d]isoxazole



(E)-1-(2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanone O-acetyl oxime (Step 46.3) (6.0 g, 29.0 mmol) was dissolved in pyridine (60 mL) and the resulting mixture was heated up and stirred at 130°C for 40 hr, cooled down to RT and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 0-50% EtOAc) to afford the title product (3.62 g, 23.12 mmol, 80% yield) as pale yellow oil. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 148 $[M+H]^+$; R_f = 0.56 (hexane/EtOAc 3:1).

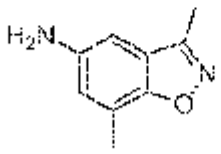
Step 46.5: 3,7-dimethyl-5-nitrobenzo[d]isoxazole



3,7-dimethylbenzo[d]isoxazole (Step 46.4) (2 g, 12.77 mmol) was dissolved in H_2SO_4 (5 mL), cooled down and stirred at 0°C. HNO_3 (0.878 mL, 12.77 mmol) was slowly added and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1 hr. The reaction was diluted with water (60 mL) and extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with $NaHCO_3$ solution and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was triturated with Et_2O, filtrated off, washed with Et_2O and dried to afford the title product (1.86 g, 9.29 mmol, 73% yield) as yellow solid. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS:

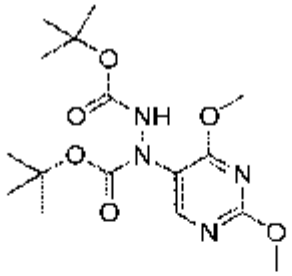
193 $[M+H]^+$.

Step 46.6: 3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-amine



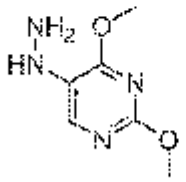
To a suspension of 3,7-dimethyl-5-nitrobenzo[d]isoxazole (Step 46.5) (50 mg, 0.260 mmol) in acetic acid (1.5 mL) was added dropwise a solution of $SnCl_2.2H_2O$ (176 mg, 0.781 mmol) in HCl conc (0.316 mL, 10.41 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The reaction was poured into a cold 4N NaOH solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 0-55%) to afford the title product (25 mg, 0.153 mmol, 59% yield) as beige solid. t_R: 0.57 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$; R_f = 0.23 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 46.7: Di-tert-butyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



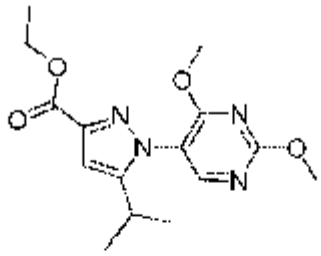
To a stirred solution of 5-bromo-2,4-dimethoxypyrimidine (400 g, 1.826 mol) in anhydrous THF (3 L) under argon and cooled down to 0 °C was added dropwise TurboGrignard (1.821L, 2.367 mol). The resulting mixture was stirred at 0°C until exothermic ceased then, allowed to warm up and stir at RT for 30 min. A solution of di-tert-butyl azodicarboxylate in anhydrous THF (1 L) was added dropwise to the mixture and the reaction was stirred at RT for 1 hr. The reaction was slowly quenched with a saturated aq. NH_4Cl solution (2 L), diluted with EtOAc (2 L) and water (2 L) and both phases separated. The aq. phase was extracted with EtOAc (3 L), combined organic layers were washed with brine (3 L), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was dissolved in Hexane (3L) and the suspension was stirred at 0°C for 3 hr, filtrated off and dried to afford a first batch of white crystals. The mother liquor was concentrated under reduced pressure and purified to afford a second batch of white crystals. The two batches were combined to afford the title product (507 g, 1.369 mol. 75% yield) as white crystals. t_R: 1.03 min (LC-MS 1); ESI-MS: 371 $[M+H]^+$, ESI-MS: 369 $[M-H]^-$ (LC-MS 1).

Step 46.8: 5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine



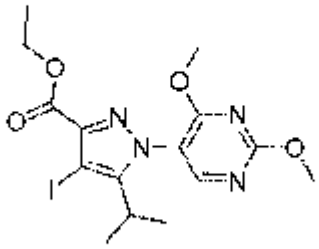
Di-tert-butyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (Step 46.7) (453 g, 1.223 mol) was dissolved in MeOH (2.5 L) and cooled down to 0°C. HCl 4N in dioxane (2.5 L, 10 mol) was added and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The reaction was concentrated under reduced pressure, NH_3 4N (2 L) was added, the resulting mixture was stirred for 1 hr and concentrated under reduced pressure. CH_2Cl_2 (2 L) was added, the suspension was filtrated off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was stirred with Et_2O (2 L) at 0 °C for 30 min. The resulting suspension was filtrated off and dried to afford the title product (150 g, 864 mmol, 70% yield) as light beige solid. t_R: 0.32 min (LC-MS 1); ESI-MS: 171 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Step 46.9: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



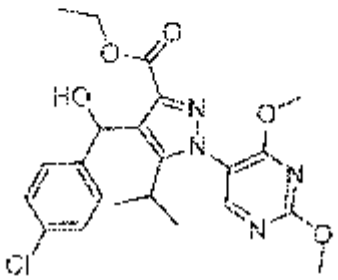
5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine (Step 46.8) (140 g, 823 mmol) was dissolved in toluene (3 L) under nitrogen atmosphere and ethyl-2,4-dioxo-5-methylhexanoate (230 g, 1234 mmol) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was heated up and stirred at 110 °C for 1 hr. The brown solution was quenched with saturated aq. $NaHCO_3$ solution (2 L) and extracted with EtOAc (2 x 2 L). The combined organic layers were washed with brine (2 L), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was stirred in hexane (1 L) at RT and the resulting suspension was filtrated off and dried to afford the title product (193 g, 596 mmol, 72% yield) as white crystals. t_R: 1.01 min (LC-MS 1); ESI-MS: 321 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Step 46.10: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



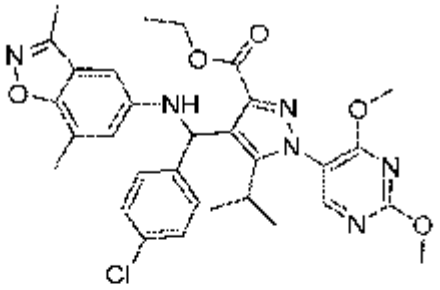
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.9) at 80 °C for 6 hr. Purification by silica gel column chromatography (heptane/EtOAc 0-100%) afforded the title product as white crystals. t_R: 1.14 min (LC-MS 1); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Step 46.11: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.10) at -20 °C for 1 hr. t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexane/EtOAc 1:1).

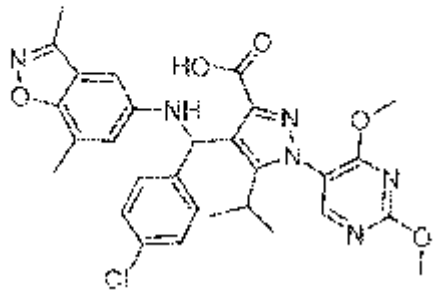
Step 46.12: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



To a stirred solution of ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.11) (500 mg, 1.085 mmol) and triethylamine

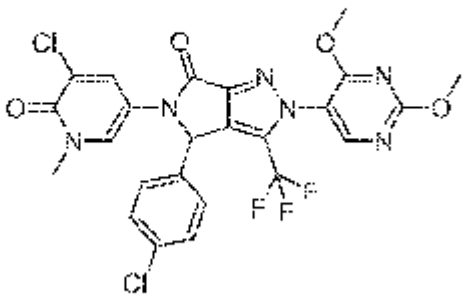
(0.756 mL, 5.42 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) cooled down to 0 °C was added Ms_2O (378 mg, 2.170 mmol) and the reaction was stirred for 1 hr at this temperature. 3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-amine (Step 46.6) (194 mg, 1.193 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to RT and stir for 1 hr. The reaction was quenched with aq. NaH_2PO_4 solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 10-100%) to afford the title product (460 mg, 0.684 mmol, 63 % yield) as yellow amorphous solid. t_R: 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 46.13: 4-((4-chlorophenyl)((3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



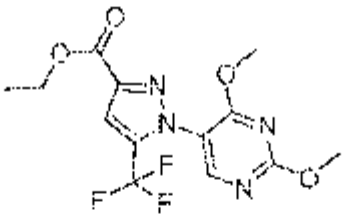
To a stirred solution of ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)-methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.12) (455 mg, 0.677 mmol) in MeOH (10 mL) cooled down to 0°C was added dropwise 4M NaOH (2.54 mL, 10.15 mmol). The reaction mixture was allowed to warm up and stir at RT for 45 min, acidified with 4N HCl and MeOH was removed under reduced pressure. The aq. layer was extracted with EtOAc, combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title product (450 mg, 0.663 mmol, 98% yield) as a beige amorphous solid. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$, ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 47: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



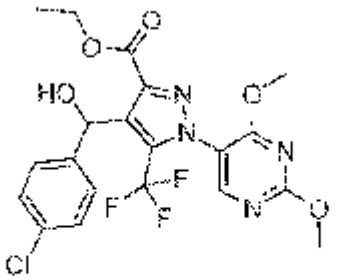
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 47.4) at RT for 1 hr. The crude product was purified by silica gel chromatography (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2) and triturated in Et_2O. t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/5%MeOH/1%ammonia); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.43 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.24 - 7.46 (m, 4 H) 7.86 - 8.01 (m, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

Step 47.1: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



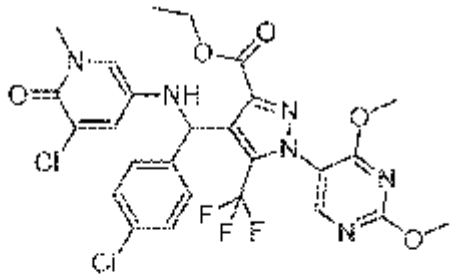
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using 5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine (Step 46.8) and ethyl 5,5,5-trifluoro-2,4-dioxopentanoate at 100 °C for 2 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/30%EtOAc). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 347 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexane/30%EtOAc).

Step 47.2: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



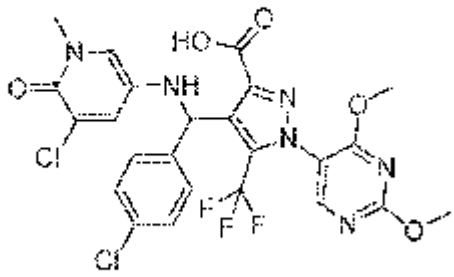
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.2 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 47.1). The crude product was purified by silica gel columnchromatography (hexane/35%EtOAc). t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (hexane/35%EtOAc).

Step 47.3: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



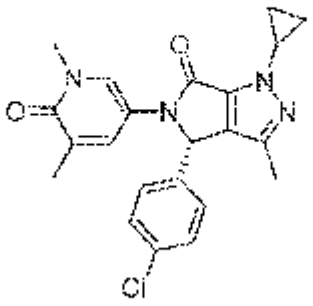
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 47.2) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). The crude product was purified by silica gel chromatography (50%EtOAc/CH_2Cl_2). t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (50%EtOAc/CH_2Cl_2).

Step 47.4: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



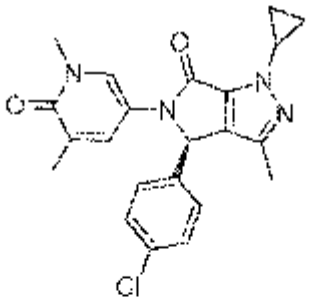
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 40.4 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 47.3). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 597 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Reference Example 48: (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



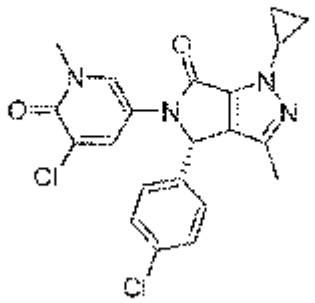
The title compound (26 mg, 0.064 mmol, 38% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 20% isocratic at 4.5-5 min raise to 30% until end; flow: 100 mL/min; detection DAD (250 nm)) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 49: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



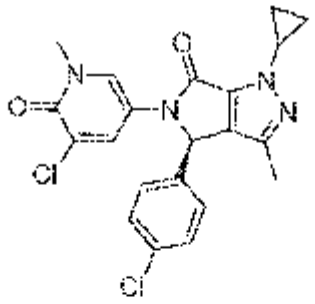
The title compound (20 mg, 0.049 mmol, 29.9% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 20% isocratic at 4.5-5 min raise to 30% until end; flow: 100 mL/min; detection DAD (250 nm)) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 50: (S)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



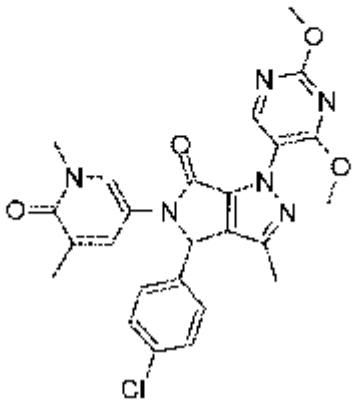
The title compound (19 mg, 0.044 mmol, 33.3% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (system: Thar/Waters SFC-100 MS; column: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 20%-30% in 6 min_total 8 min; flow: 100 mL/min; detection DAD (250 nm)) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 51: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



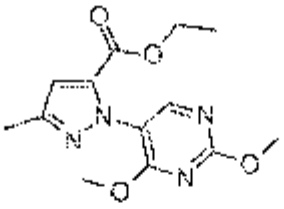
The title compound (17 mg, 0.040 mmol, 30% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 20%-30% in 6 min_total 8 min; flow: 100 mL/min; detection DAD (250 nm)) of the racemic mixture of 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 24) (57 mg, 0.133 mmol). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 52: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



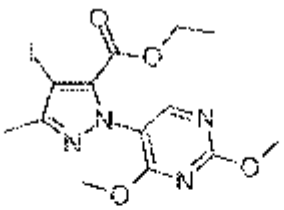
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 52.4). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.11 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.69 - 7.71 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Step 52.1: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using 5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine (Step 46.8) and ethyl 2,4-dioxavalerate at 110 °C for 1 hr. The crude product was purification by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 10-60%). t_R: 4.26 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.5 (hexane/EtOAc 1:1).

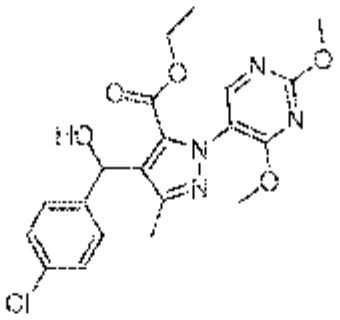
Step 52.2: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.1). t_R: 5.09

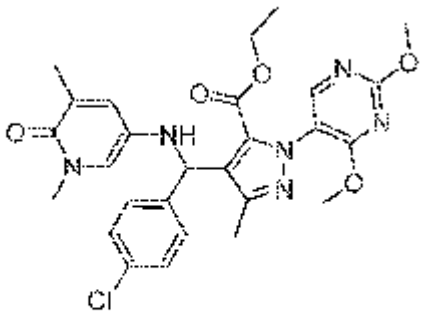
min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 52.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



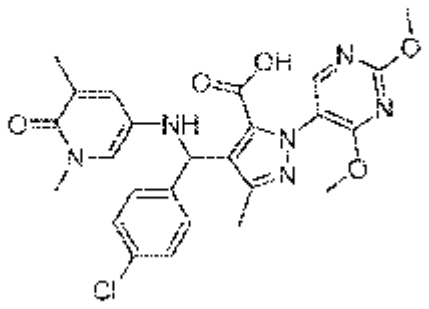
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.2) and 4-chlorobenzaldehyde at RT for 30 min. t_R: 5.02 min (HPLC 1); t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 52.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



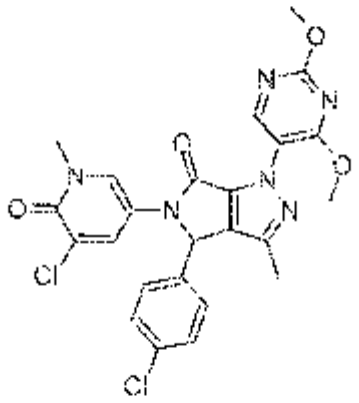
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 52.5: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



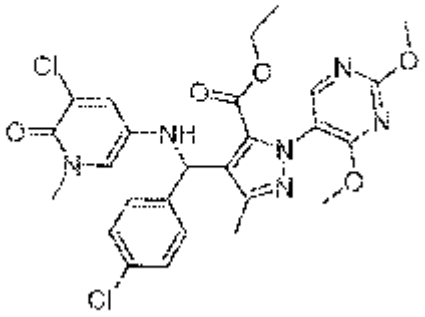
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.4). t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.2 $[M+H]^+$; ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 53: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



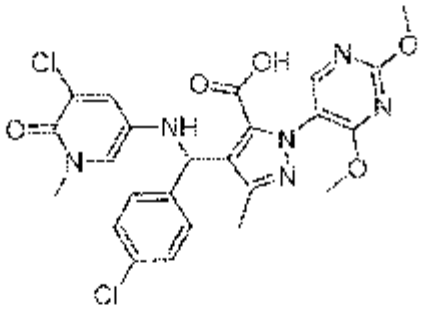
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 52.4). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.87 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Step 53.1: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



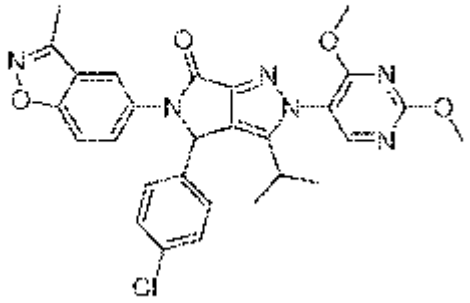
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.89 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc).

Step 53.2: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



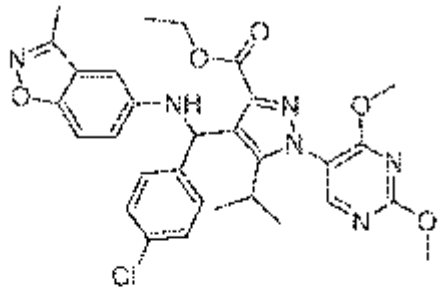
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 53.1). t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 54: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-isopropyl-5-(3-methylbenzo-[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



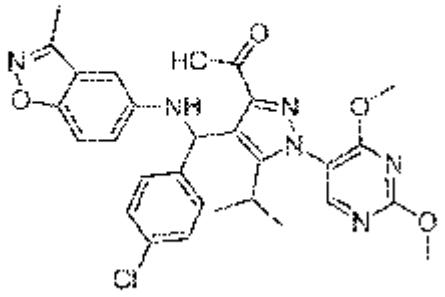
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 54.2).; t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.71 (s, 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 4 H) 7.67 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

Step 54.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



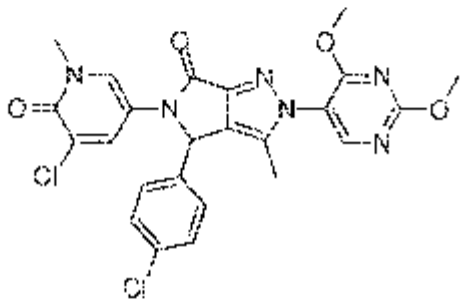
The title product was prepared in analogy to the procedure described in Step 46.12 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.11) and 3-methyl-5-nitrobenzo[d]isoxazole (Step 33.3). t_R: 1.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 54.2: 4-((4-chlorophenyl)((3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



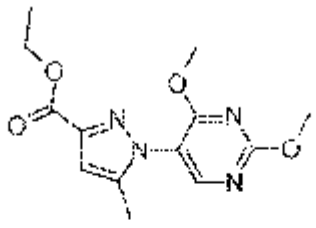
The title product was prepared in analogy to the procedure described in Step 46.13 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 54.1). t_R: 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563 $[M+H]^+$; ESI-MS: 561 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 55: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 55.5). t_R: 4.30 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527 / 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 4 H) 7.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

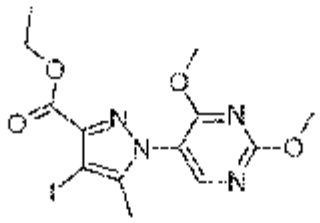
Step 55.1: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 17.3 using 5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine (Step 46.8) and ethyl 2,4-dioxavalerate at 110 °C for 1 hr.

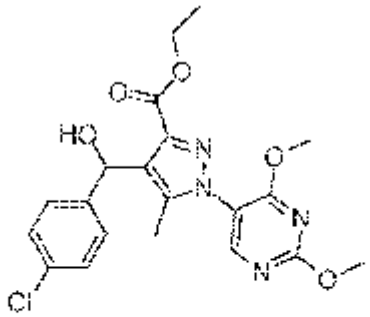
Purification by silica gel column chromatography (Hexane/EtOAc 10-60%) afforded the title product. t_R: 3.98 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 293 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 55.2: ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



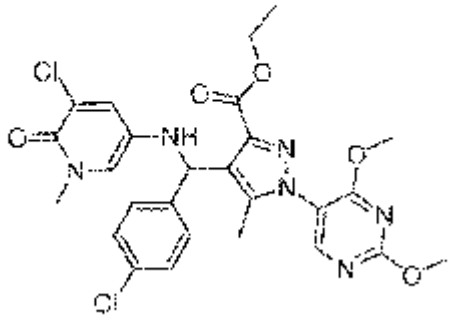
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 52.1). t_R: 5.09 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.75 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 55.3: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



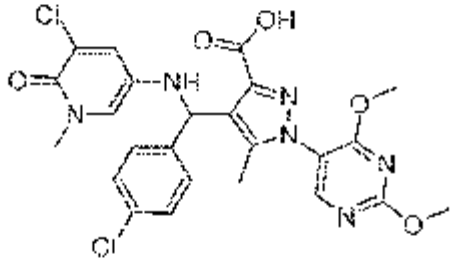
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-4-iodo-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 55.2) and 4-chlorobenzaldehyde at RT for 30 min. t_R: 4.92 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (Hexane/EtOAc 1:1).

Step 55.4: ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)-methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



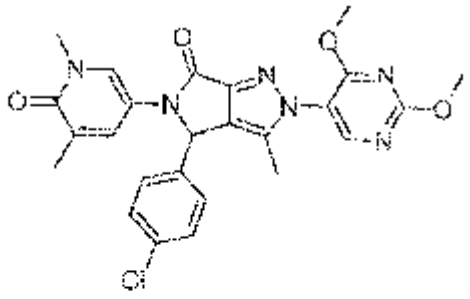
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 55.3) and 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2). t_R: 4.76 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573 / 575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Step 55.5: 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-(((5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)(4-chlorophenyl)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 55.4). t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545 / 547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543 / 545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

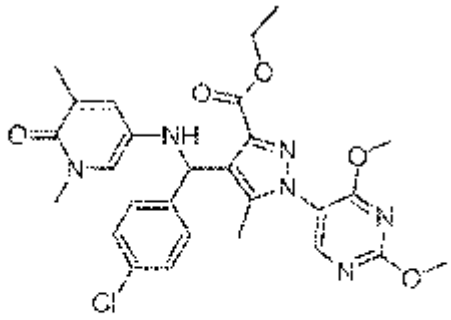
Example 56: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-

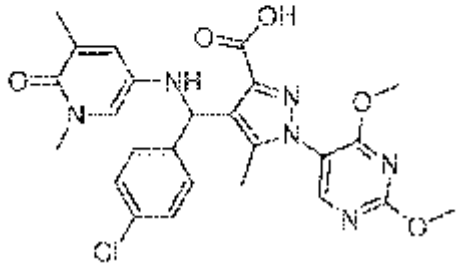
((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 56.2). t_R: 4.10 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 1.95 (m, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.35 - 7.44 (m, 3 H) 7.75 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H).

Step 56.1: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



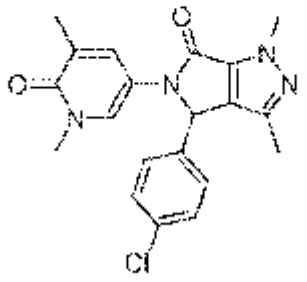
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 55.3) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 56.2: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



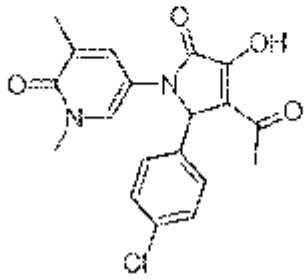
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1.6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 56.1). t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525 $[M+H]^+$, ESI-MS: 523 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 57: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 57.1) (500 mg, 1.341 mmol) in toluene (5 mL) and EtOH (5 mL) was added methyl hydrazine (0.353 mL, 6.71 mmol) and the reaction mixture was heated up and stirred at 110 °C for 18 hr. The reaction was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with AcOH (10 ml), heated up and stirred at 100 °C for 1 hr, concentrated under reduced pressure and quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography eluting with EtOAc. Trituration in Et_2O afforded the title product (191 mg, 0.499 mmol, 37% yield) as white solid. t_R: 3.83 min (HPLC 1); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83 - 1.97 (m, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.69 (d, J=2.7, Hz, 1 H).

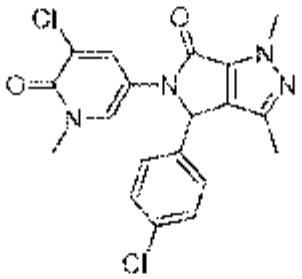
Step 57.1: 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one



A round-bottomed flask was charged 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) (3 g, 21.71 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (2.348 g, 16.70 mmol) and ethyl 2,4-dioxovalerate (3.17 g, 20.04 mmol) in AcOH (50 mL) and the reaction mixture was heated up and stirred at 125 °C for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, extracted with EtOAc. The organic layer was discarded and the aq. phase was adjusted to pH 1-2, extracted EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the title product (3.82 g, 8.71

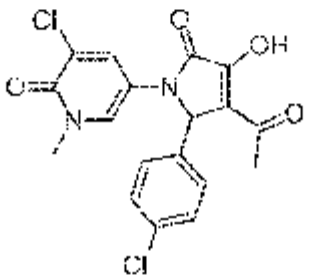
mmol, 52% yield) as a black solid. t_R: 3.54 min (HPLC 1); t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 373 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 58: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



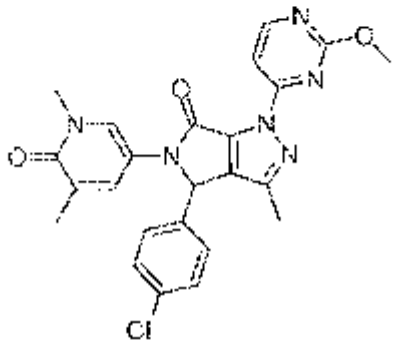
To a stirred solution of 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 57.1) (300 mg, 0.763 mmol) in AcOH (5 mL) was added methyl hydrazine (0.201 mL, 3.81 mmol) and the reaction mixture was stirred for 18 hr at 100 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography eluting with EtOAc. Trituration in Et_2O/CH_2Cl_2 (9:1) afforded the title product (60 mg, 0.149 mmol, 20% yield) as white solid. t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 / 405 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

Step 58.1: 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one



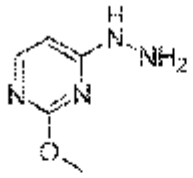
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 5.2), 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 2,4-dioxovalerate at 120 °C for 1 hr. t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 / 395 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 59: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



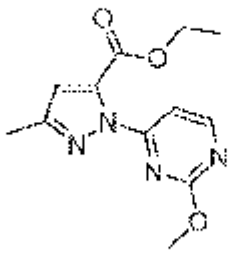
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (Step 59.2). Purification by preparative achiral SFC (Silica, gradient 20%-25% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 8.64 - 8.70 (m, 1 H).

Step 59.1: 4-hydrazinyl-2-methoxypyrimidine



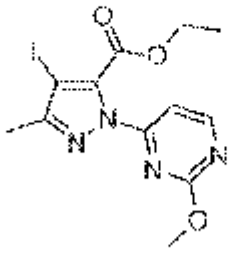
To a stirred solution of 4-chloro-2-methoxypyrimidine (5.7 g, 39.4 mmol) in EtOH (100 mL) under Ar was added hydrazine hydrate (3.83 mL, 79 mmol) and the reaction mixture was heated up and stirred at 85°C for 1 hr. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH/1-5%/NH_3 1%) to afford the title product (4.40 g, 31.4 mmol, 80% yield) as white solid. ESI-MS: 141 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 59.2: ethyl 1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



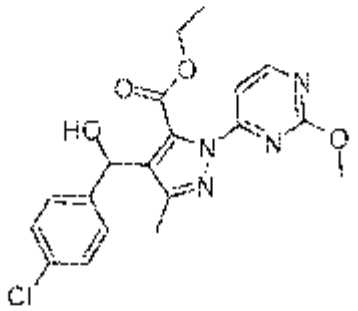
The title product was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-hydrazinyl-2-methoxypyrimidine (Step 59.1). t_R: 4.28 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 263 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 59.3: ethyl 4-iodo-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



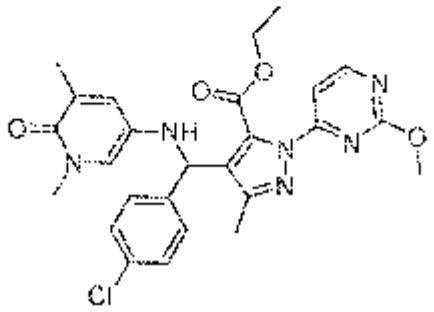
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.1 using ethyl 1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 59.2) at 85 °C for 18 hr. t_R: 5.27 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.81 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 59.4: ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



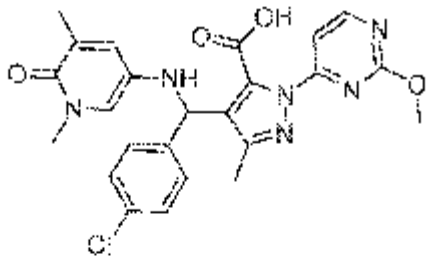
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.3 using ethyl 4-iodo-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 59.3) and 4-chlorobenzaldehyde at RT for 60 min. t_R: 5.20 min (HPLC 1); t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 59.5: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate



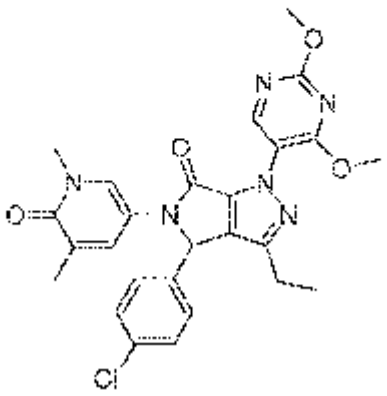
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 59.4) and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2). t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 523 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 59.6: 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



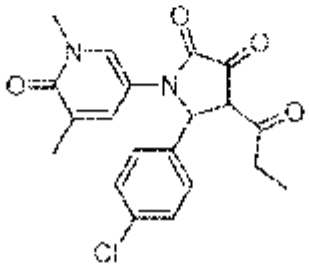
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 1.5 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)methyl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (Step 59.5) for 2 hr at RT. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 $[M+H]^+$, ESI-MS: 491 [M-H] (LC-MS 2).

Example 60: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



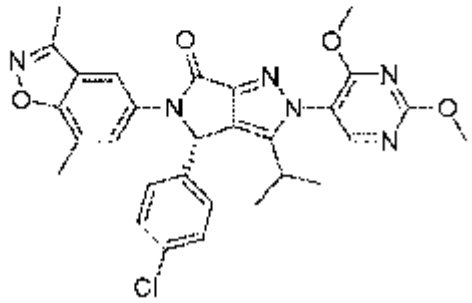
To a solution of 5-hydrazinyl-2,4-dimethoxypyrimidine hydrochloride (Step 46.8) (413 mg, 2 mmol) in MeOH (5 mL) were added NaOAc (123 mg, 1.5 mmol), sulfamic acid (99 mg, 1 mmol) and 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred for 2.5 hr at 100 °C in the MW. The reaction mixture was added to a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and the aq. layer was extracted with EtOAc. Combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 80:20:2 to 0:10:1) followed by preparative HPLC to afford, after crystallization from THF/Et_2O, the title product (68 mg, 0.124 mmol, 25% yield) as a solid. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, J= 7.8 Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 2.36 (m, 1H) 2.44 (m, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.24 (m, 1H) 7.34 (m, 2H) 7.37-7.45 (m, 3H) 7.72 (s, 1H) 8.59 (s, 1H).

Step 60.1: 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionyl-pyrrolidine-2,3-dione



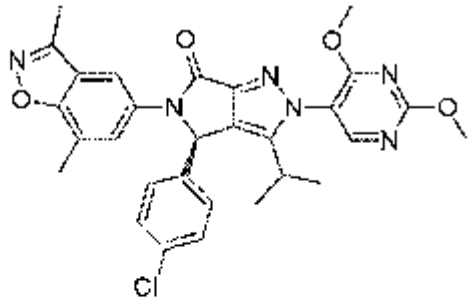
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2), 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 2,4-dioxo-hexanoate under reflux for 7 hr. The crude product was purified by silica gel chromatography (hexane/CH_2Cl_2/MeOH 40:60:10 to 0:60:10). t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 61: (S)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



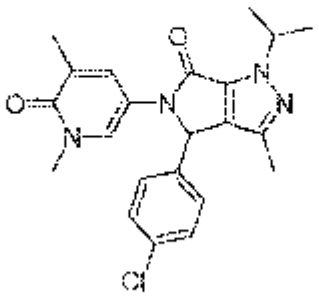
The title compound (153 mg, 0.271 mmol, 47% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.5%) after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H, 250 x 30 mm I.D; mobile phase: $scCO_2$/EtOH 40% isocratic in 5 min; flow: 45 mL/min; detection 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 62: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



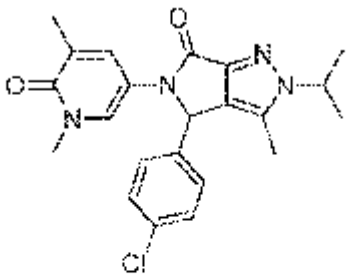
The title compound (159 mg, 0.282 mmol, 49% yield) was obtained enantiomerically pure (ee 99.6%) after chiral preparative chromatography (Chiralcel OD-H, 250 x 30 mm I.D; mobile phase: $scCO_2$ / EtOH 40% isocratic in 5 min; flow: 45 mL/min; detection 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 63: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



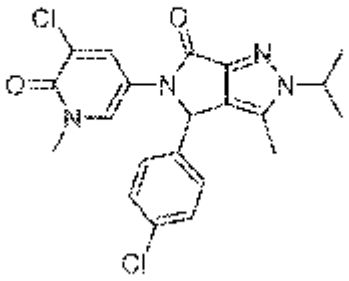
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 58 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methyl-pyridin-2(1H)-one (Step 57.1) and isopropylhydrazine hydrochloride. The crude material was purified by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 6-11% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.02 min (LC-MS 2): ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 6 H) 1.93 (s, 6 H) 3.36 (s, 3 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Example 64: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



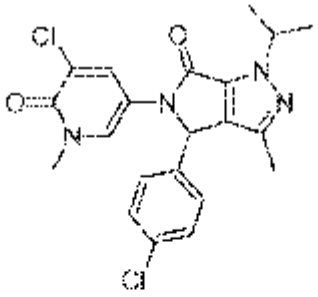
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 58 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methyl-pyridin-2(1H)-one (Step 57.1) and isopropylhydrazine hydrochloride. The crude material was purified by preparative achiral SFC (column NH_2, gradient 16-21% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 6 H) 1.92 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

Example 65: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



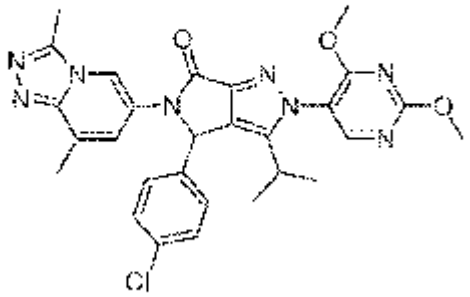
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 58 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methyl-pyridin-2(1H)-one (Step 58.1) and isopropylhydrazine hydrochloride. The crude material was purified by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 17-22% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2): ESI-MS: 431 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.42 (m, 6 H) 2.07 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H) 7.90 - 7.93 (m, 1 H).

Example 66: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



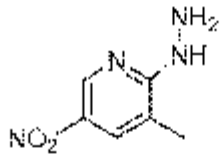
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 58 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methyl-pyridin-2(1H)-one (Step 58.1) and isopropylhydrazine hydrochloride. t_R: 4.69 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431 / 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 6 H) 1.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 4.67 - 4.79 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Example 67: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



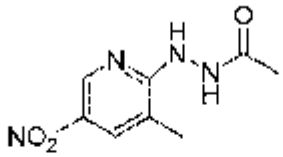
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 1 using 4-((4-chlorophenyl)((3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (Step 67.6) in a mixture CH_2Cl_2/DMF 20:1 for 30 min at RT. Purification by preparative achiral SFC (diethyl-amino, gradient 11-16% in 6 min_total 11 min). t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 10:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.49 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.66 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.65 (s,1 H) 7.22 - 7.68 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H) 8.64 (s. 1 H).

Step 67.1: 2-hydrazinyl-3-methyl-5-nitropyridine



To a solution of 2-chloro-3-methyl-5-nitropyridine (35 g, 200 mmol) in EtOH (400 mL) was added hydrazine hydrate (30.0 g, 600 mmol) and the resulting reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 hr. The reaction mixture was cooled down with an ice bath, the resulting precipitate was filtrated off, washed with cold H_2O and Et_2O and dried at 50 °C under reduced pressure to afford the title product (25.40 g, 113 mmol, 98%) as a yellow solid. t_R: 0.43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$; ESI-MS: 167 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

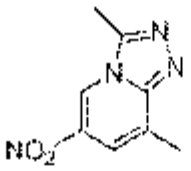
Step 67.2: N'-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)acetohydrazide



To a suspension 2-hydrazinyl-3-methyl-5-nitropyridine (Step 67.1) (33.2 g, 198 mmol) in dioxane (175 mL) was added Ac_2O (20.5 mL, 217 mmol) and the reaction was stirred at RT for

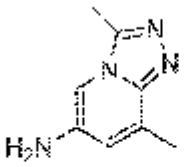
30 min. The reaction mixture was poured onto ice-water and stirred for 1 hr at 0 °C. The precipitate was collected by filtration, washed with H_2O and Et_2O, and dried under reduced pressure at 50 °C to afford the title product (41.5 g, 198 mmol, 99.5% yield) as light beige solid. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 211 $[M+H]^+$; ESI-MS: 209 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Step 67.3: 3,8-dimethyl-6-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



To a suspension of N'-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)acetohydrazide (Step 67.2) (41.5 g, 198 mmol) in dioxane (180 mL) was added AcOH (35 mL) and the reaction mixture was stirred for 3 hr at 100 °C. The reaction mixture was cooled RT and the crystallization was facilitated by the addition of Et_2O (700 mL) over a period of 3 hr. After stirring the supension for 3 hr at 0 °C, the crystals were collected, washed with Et_2O and dried to afford the title product (23.4 g, 119 mmol, 60% yield) as a light yellow solid. t_R: 0.51 min (LC-MS 2); ESI-MS: 193 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0.35; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 (s, 3H) 2.80 (s, 3H) 7.87 (d, J= 1.9 Hz, 1H) 9.45 (d, J= 1.8 Hz, 1H).

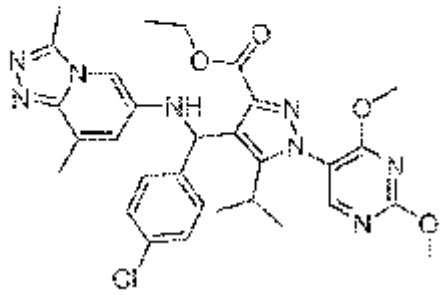
Step 67.4: 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine



A suspension of 3,8-dimethyl-6-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (Step 67.3) (14.1 g, 71.9 mmol) and 10% Pd/C (2.75 g, 25.9 mmol) in MeOH (300 mL) was shaken for 5 h under 4 bar hydrogen atmosphere at RT. Further 10% Pd/C was added and the reaction mixture was shaken another 1 hh under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered through Celite. The pad of Celite was washed with MeOH and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/(CH_2Cl_2-MeOH 19:1) 50-100% (CH_2Cl_2-MeOH 19:1)) to afford the title product as yellow solid. t_R: 0.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) R_f = 0.26; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 5.05 (br. s, 2H) 6.75 (br. s, 1H) 7.18 (br. s, 1H).

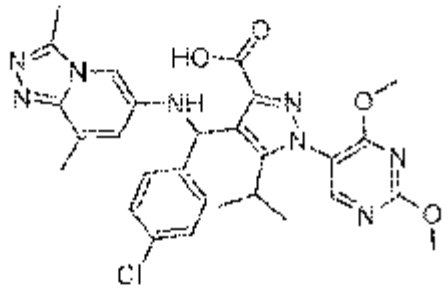
Step 67.5: ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)amino)-

methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate



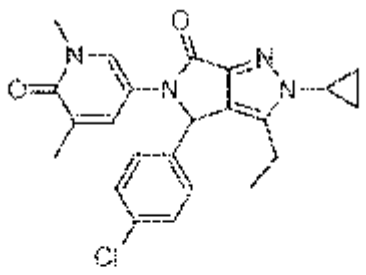
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 10.3 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 46.11) and 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4) overnight at RT. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 67.6: 4-((4-chlorophenyl)((3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



The title product was prepared in analogy to the procedure described in Step 46.13 using ethyl 4-((4-chlorophenyl)((3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)amino)methyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Step 67.6). t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577 $[M+H]^+$; ESI-MS: 575 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

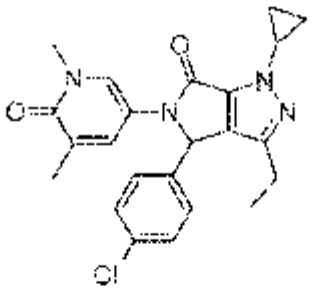
Example 68: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



To a solution of 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionyl-pyrrolidine-2,3-dione (Step 60.1) (300 mg, 0.698 mmol) in EtOH (1.5 mL) was added

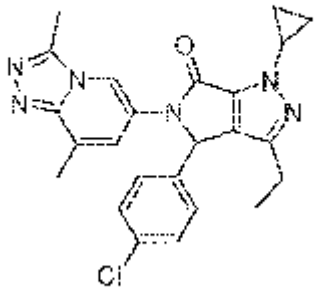
cyclopropylhydrazine hydrochloride (99 mg, 0.907 mmol) and triethylamine (0.126 mL, 0.907 mmol) and the reaction mixture was heated for 0.5 hr at 70 °C and for 0.5 h at 90 °C. Sulfamic acid (102 mg, 1.047 mmol) and AcOH (1.5 mL) were added to the mixture and the reaction was submitted to MW irradiation for 2 h at 120 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was added to a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography eluting with hexane/EtOAc/MeOH (20:80:8 to 10:1). The resulting product was further purified by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 12-17% in 6 min_total 11 min) to afford the title product (16 mg, 0.037 mmol, 5% yield) as yellow solid. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.03 - 1.24 (m, 4 H) 1.94 (s, 3 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.66 - 2.81 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.3 Hz, 3 H) 7.71 (d, J=2.6 Hz, 1 H).

Example 69: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



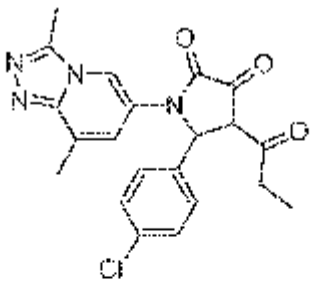
The tile compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 60.1) and cyclopropylhydrazine hydrochloride. Further purification by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 7-12% in 6 min_total 11 min) to afford the title product as yellow foam. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.43 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.04 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 2 H) 1.19 - 1.29 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.82 (dt, J=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.3 Hz, 3 H) 7.73 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

Example 70: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



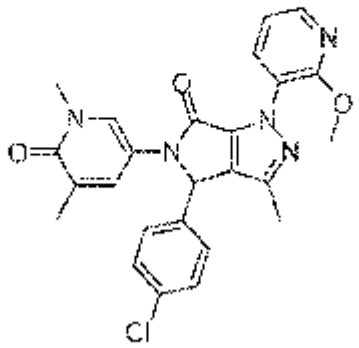
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 70.1) and cyclopropylhydrazine hydrochloride. Further purification by preparative achiral SFC (4-ethyl-pyridine, gradient 13-18% in 6 min_total 11 min) to afford the title product as colorless foam. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 2.29 (dt, J=15.0, 7.6 Hz, 1 H) 2.38 (dt, J=15.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (tt, J=7.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Step 70.1: 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionyl-pyrrolidine-2,3-dione



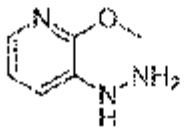
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 60.1 using 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4), 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 2,4-dioxohexanoate at 110 °C for 4 hr. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$, ESI-MS: 409 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 71: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



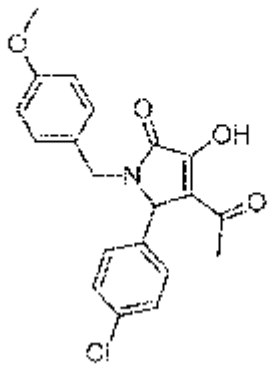
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 23 using 4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3.4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 71.4) and 5-iodo-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (step 23.2) at 100 °C for 16 hr. Further purification by preparative achiral SFC (column Silica, gradient 22-27% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.34 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2): ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 71.1: 3-hydrazinyl-2-methoxypyridine



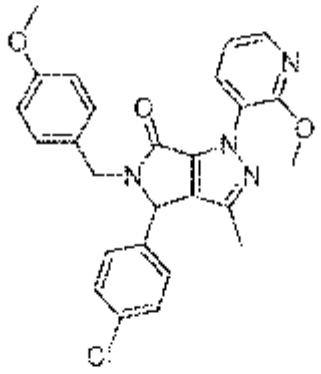
To a stirred solution of 3-amino-2-methoxypyridine (5 g, 40.3 mmol) in 6N HCl (80 mL) was added dropwise a solution of $NaNO_2$ (2.78 g, 40.3 mmol) in water (50 mL) at 0°C. After 30 min at this temperature, a solution of $SnCl_2.2H_2O$ (22.72 g, 101 mmol) in 6N HCl (80 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred 90 min at 0 °C. The reaction mixture was adjusted to pH ~ 10-11 with a solution of KOH 40% in water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to afford the title product (4.97 g, 33.9 mmol, 84% yield) as red oil. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 140 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 71.2: 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one



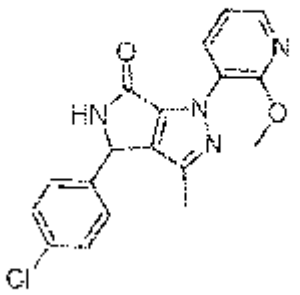
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 4-methoxybenzylamine, 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 2,4-dioxovalerate at 120 °C for 3 hr. The title product precipitated at RT. t_R: 4.90 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 372 [M+H]$^+$, ESI-MS: 370 [M-H]$^-$ (LC-MS 2).

Step 71.3: 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



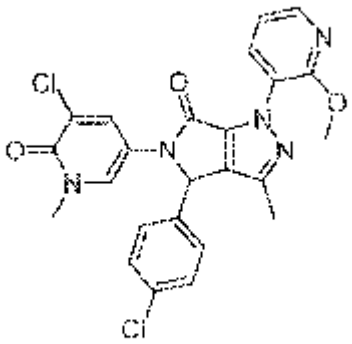
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 71.2) and 3-hydrazinyl-2-methoxypyridine (Step 71.1). t_R: 5.79 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 475 [M+H]$^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 71.4: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]-pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 71.3) (2.8 g, 5.90 mmol) in CH3CN (80 mL) and H_2O (20 mL) was added CAN (9.70 g, 17.69 mmol) and the reaction mixture was stirred at RT for 16 hr. The reaction mixture was quenched with brine and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-2.5%). The residue was triturated in CH_2Cl_2 to afford the title product (1.06 g, 2.93 mmol, 50% yield) as white solid. t_R: 4.36 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R. = 0.39 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

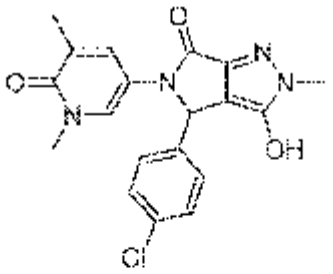
Example 72: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 57.1) (250 mg, 0.636 mmol) and TEA (0.115 ml, 0.827 mmol) in EtOH (2 ml) was added 3-hydrazinyl-2-methoxypyridine (Step 71.1) (115 mg, 0.827 mmol) and the reaction mixture was stirred 1 hr at 90 °C. Sulfamic acid (93 mg, 0.954 mmol) and AcOH (2 ml) was added and the reaction mixture was stirred 3 hr at 115 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography eluting with EtOAC. The residue was further purified by SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 13-18% in 6 min_total 11 min) and triturated in hexane/Et_2O (2:1)

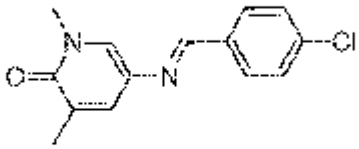
to afford the title product (13 mg, 0.026 mmol, 4% yield) as white solid. t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 3 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H).

Example 73: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



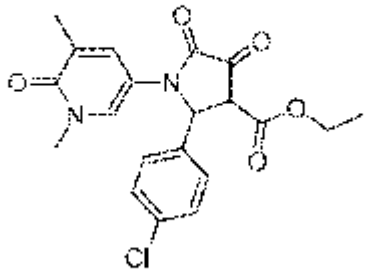
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 57 using ethyl 2-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dioxopyrrolidine-3-carboxylate (Step 73.2) and methyl hydrazine at reflux for 32 hr. t_R: 0.68 min (LC-MS 2); ESI-MS: 385 $[M+H]^+$, ESI-MS: 383 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (CH_2Cl_2/7.5%MeOH/1%AcOH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.44 (m, 3 H) 5.62 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.17 - 7.34 (m, 3 H) 7.60 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 73.1: (E)-5-((4-chlorobenzylidene)amino)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one



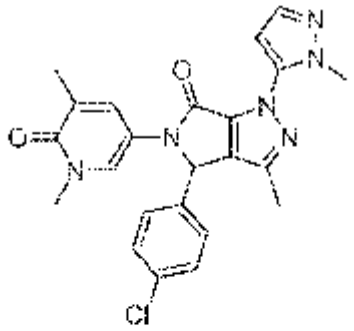
To a stirred solution of 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) (5.2 g, 37.6 mmol) in EtOH (100 mL) were added 4-chlorobenzaldehyde (5.04 g, 35.8 mmol) and AcOH (0.410 mL, 7.17 mmol). The resulting mixture was heated up and stirred at 85 °C for 1 hr. The reaction was concentrated under reduced pressure and the resulting crude mixture was triturated in Et_2O to afford the title product (7.6 g, 29.2 mmol) as beige solid. t_R: 0.92 min (LC-MS 2).

Step 73.2: ethyl 2-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dioxo-pyrrolidine-3-carboxylate



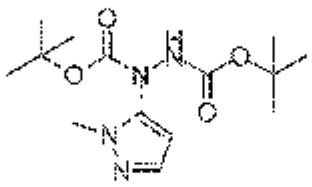
To a stirred solution of (E)-5-((4-chlorobenzylidene)amino)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 73.1) (4 g, 15.34 mmol) in AcOH (40 mL) was added diethyl oxaloacetate sodium salt (6.45 g, 30.7 mmol) and the resulting mixture was heated up and stirred at 110 °C for 1 hr. The reaction was concentrated under reduced pressure, diluted with CH_2Cl_2 and water and both phases separated. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2, combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated in Et_2O to afford the title product (4.42 g, 8.34 mmol, 54% yield) as beige solid. t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$, ESI-MS: 401 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 74: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



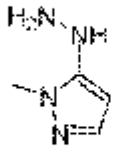
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 58 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methylpyridin-2(1H)-one (Step 57.1) and 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole (Step 74.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) followed by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 11-16% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.33 - 7.47 (m, 5 H) 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 74.1: di-tert-butyl 1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 46.7 using 1-methyl-5-bromopyrazole. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-30%). t_R: 4.46 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (Hexane/EtOAc 1:1).

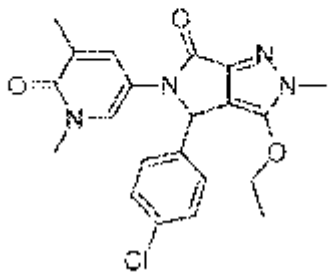
Step 74.2: 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 17.2 using di-tert-butyl 1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (Step 74.1). ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 75: BLANK

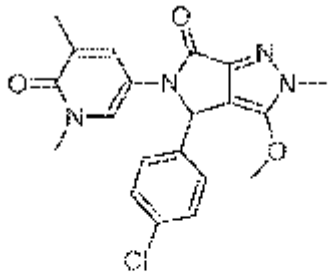
Example 76: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



NaH (19.19 mg, 0.48 mmol) was added to a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-(2H)-one (Example 73) (142 mg, 0.369 mmol) in DMF (1 mL) at 0 °C and the reaction was stirred at 0 °C for 20 min. Iodoethane (0.036 mL, 0.443 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 20 min. The reaction was diluted with EtOAc and water and both phases separated. The aq. layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/7.5%MeOH/CH_2Cl_2) to afford, after

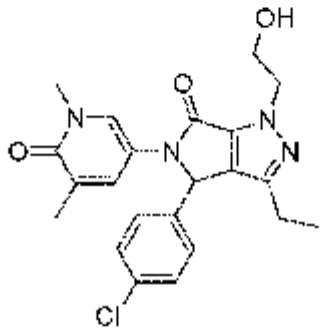
trituration in Et_2O, the title product (77 mg, 0.186 mmol, 50% yield) as white solid. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 413 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (1%ammonia/7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.60 - 3.77 (m, 4 H) 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 3 H) 7.66 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Example 77: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 76 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 73) and methyl iodide. t_R: 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1%ammonia/7.5%MeOH/ CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.19 - 7.42 (m, 5 H) 7.64 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

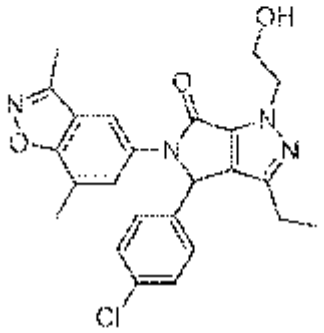
Example 78: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a solution of 2-hydrazinylethanol (76 mg, 1.0 mmol) in MeOH (2 mL) was added 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was heated for 1 hr at 70 °C and for 0.5 hr at 90 °C in the MW. The volume of MeOH was reduced to 1 mL and AcOH (2 mL) and sulfamic acid (97 mg, 1.0 mmol) were added. The reaction mixture was heated for 1 h at 110 °C

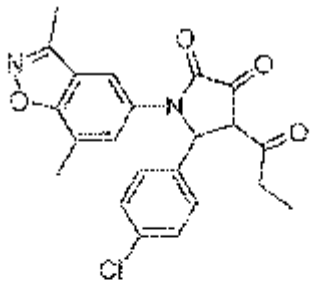
in the MW. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was basified with 20% K_2CO_3 solution and extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was first purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 80:20:2 to 0:10:1) then further purified by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 15-20% in 6 min_total 11 min) to afford the title product (97 mg, 0.225 mmol, 45% yield) as colorless foam. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.25 - 2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.44 (t, J=6.3 Hz, 1 H) 3.95 - 4.05 (m, 2 H) 4.43 (dd, J=5.6, 3.7 Hz, 2 H) 5.50 (s, 1 H) 6.91 - 7.03 (m, 4 H) 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

Example 79: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 78 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 79.1) and 2-hydrazinylethanol. The crude material was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 90:10:1 to 50:50:5 to 0:10:1). t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

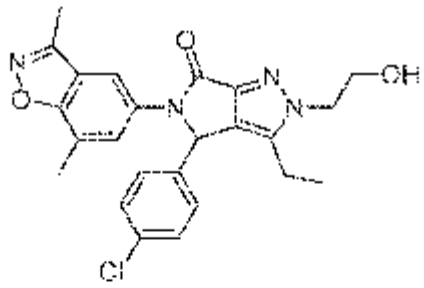
Step 79.1: 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 60.1 using 3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-amine (Step 46.6) at 110 °C for 5 hr. The crude material was

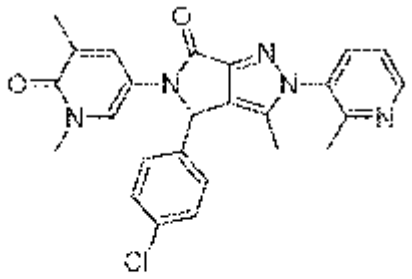
purified by silica gel chromatography (hexane/CH_2Cl_2/MeOH 20:80:8 to 0: 100:10) followed by recrystallization in EtOAc/hexane. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Example 80: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 79 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 9.1) and 2-hydrazinylethanol. t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

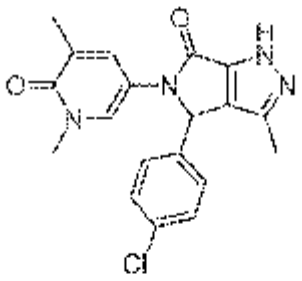
Example 81: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 81.1) (200 mg, 0.542 mmol) in CAN (4 mL) with molecular sieves (4 g) under Ar were added 2-methylpyridine-3-boronic acid (166 mg, 1.085 mmol), pyridine (0.088 mL, 1.085 mmol) and copper(II) acetate (148 mg, 0.813 mmol) and the reaction mixture was stirred 10 min at 65 °C. 2-methylpyridine-3-boronic acid (1.485 g, 10.85 mmol) was added portionwise over a period of 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and the aq. layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1.5-5%), followed by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 13-18% in 6 min_total 11 min) and triturated in Hexane/Et_2O (1:1) to afford the title product (11 mg, 0.024 mmol, 4% yield). t_R: 3.20 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-

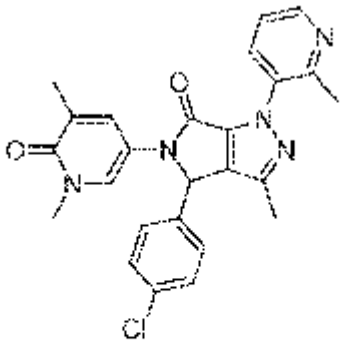
MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.28 - 7.49 (m, 6 H) 7.77 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=7.8, 1.56 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).

Step 81.1: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



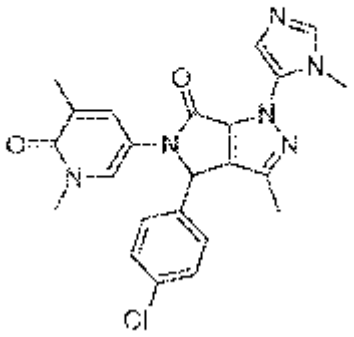
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 57.1). t_R: 3.36 min (HPLC 1).

Example 82: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



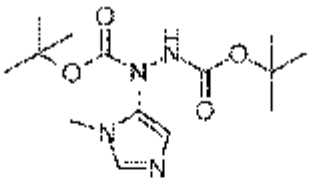
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 81. t_R: 3.37 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 6 H) 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H).

Example 83: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



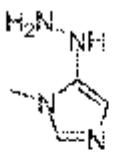
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-chloro-1-methyl-pyridin-2(1H)-one (Step 57.1) and 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-imidazole (Step 83.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 2-5%) followed by preparative achiral SFC (column NH_2, gradient 22-27% in 6 min_total 11 min) and trituration in Hex/Et_2O (1:1). t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 6.16 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 5 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H).

Step 83.1: di-tert-butyl 1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



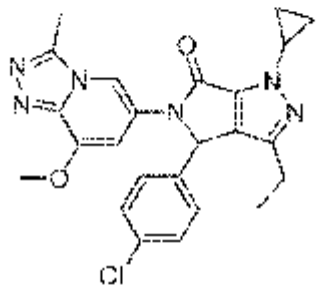
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 46.7 using 5-bromo-1-methylimidazole. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%). t_R: 3.29 min (HPLC 1): t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 313 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 83.2: 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-imidazole



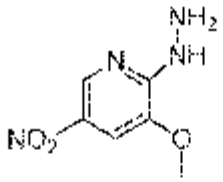
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 17.2 using di-tert-butyl 1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (Step 83.1) at RT for 2 hr. ESI-MS: 113 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 84: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



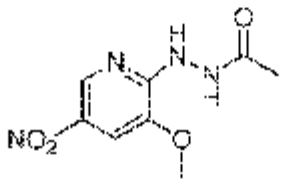
The tile compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 84.5) and cyclopropylhydrazine hydrochloride in MeOH. Further purification by preparative achiral SFC (Propyl-pyridyl-urea, gradient 15-20% in 6 min_total 11 min). t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 84.1: 2-hydrazinyl-3-methoxy-5-nitropyridine



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 67.1 using 2-chloro-3-methoxy-5-nitropyridine. t_R: 0.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 185.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

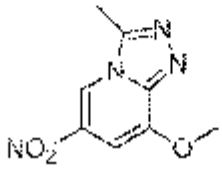
Step 84.2: N'-(3-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)acetohydrazide



To a suspension of 2-hydrazinyl-3-methoxy-5-nitropyridine (Step 84.1) (20 g, 106 mmol) in dioxane (170 mL) was added at RT Ac_2O (13.1 mL, 138 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 hr at RT. The reaction mixture was poured onto ice-water (700 mL) and stirred for 1 hr at 0 °C. The precipitate was collected by filtration, washed with H_2O and Et_2O, and dried under reduced pressure at 50 °C to afford the title product (23.3 g, 101 mmol, 95% yield) as a yellow solid. t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 227 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 225 $[M-H]^-$ (LC-

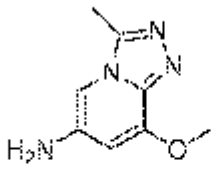
MS 2).

Step 84.3: 8-methoxy-3-methyl-6-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



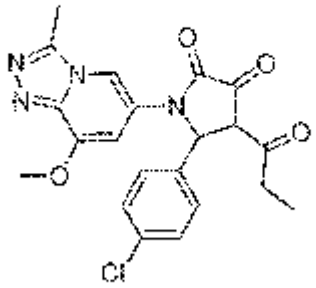
To a suspension of N'-(3-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)acetohydrazide (Step 84.2) (23.3 g, 84 mmol) in CH_3CN (200 mL) was added DIEA (11.1 mL, 63.3 mmol) and dropwise $POCl_3$ (11.8 mL, 127 mmol) and the reaction mixture was stirred for 3.5 hr at 90 °C. The cooled mixture was slowly added to water (600 mL), stirred for 30 min before the mixture was neutralized with solid $NaHCO_3$ to pH 6.5. The product was extracted with CH_2Cl_2/MeOH 6:1. Combined extracts were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 50:50:5 to 0:50:5) followed by recrystallization from CH_2Cl_2/EtOAc/Et_2O. t_R: 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 209 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.79 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.29 (d, J= 1.7 Hz, 1H) 9.25 (d, J= 1.7 Hz, 1H).

Step 84.4: 8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine



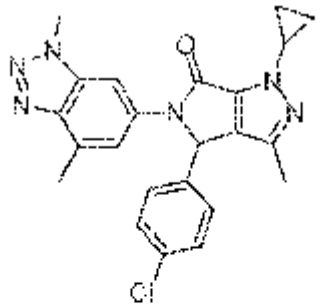
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 67.4 using 8-methoxy-3-methyl-6-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (Step 84.3). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2-MeOH 9:1) to afford the title product as yellow solid. TLC (CH_2Cl_2-MeOH 10:1) R_f = 0.16; t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 179 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.08 (s, 2H) 6.36 (d, J= 1.2 Hz, 1H) 6.97 (d, J= 1.2 Hz, 1H).

Step 84.5: 5-(4-chlorophenyl)-1-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione



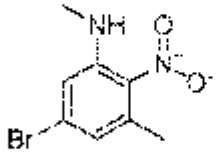
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 60.1 using 8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 84.4) at 110 °C for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure; the residue was diluted with 0.5N NaOH and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with 0.1N NaOH. The combined aqueous layers were acidified with 4N HCl, saturated with NaCl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 425 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 85: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



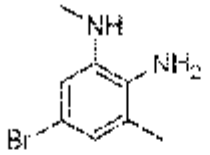
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 23 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6) and 6-bromo-1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (Step 85.3) at 100 °C for 16 hr. Further purification by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 11-16% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.95 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.84 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 85.1: 5-bromo-N,3-dimethyl-2-nitroaniline



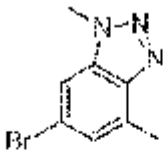
A MW vial was charged with 5-bromo-1-fluoro-3-methyl-2-nitrobenzene (500 mg, 2.137 mmol) and methylamine 2M in THF (5 mL, 10.0 mmol). The MW vial was sealed and the reaction mixture was submitted to MW irradiation for 30 min at 100 °C. The reaction was cooled down to RT and concentrated under reduced pressure to afford the title product (520 mg, 2.122 mmol, 99% yield) as yellow solid. t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: no ionisation (LC-MS 2).

Step 85.2: 5-bromo-N1,3-dimethylbenzene-1,2-diamine



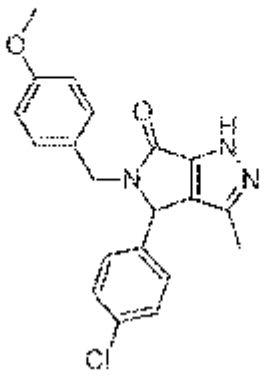
To a solution of 5-bromo-N,3-dimethyl-2-nitroaniline (Step 85.1) (2.7 g, 11.02 mmol) in THF (100 mL) and MeOH (100 mL) was added Raney Nickel (189 mg, 2.203 mmol) and the resulting mixture was stirred under hydrogen atmosphere at RT for 16 hr. The reaction was filtered through a pad of Celite and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the title product (2.5 g, 10.56 mmol, 96% yield) as off-white solid. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 214 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 85.3: 6-bromo-1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole



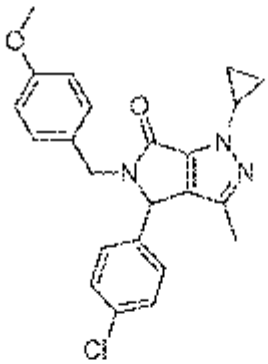
To a solution of 5-bromo-N1,3-dimethylbenzene-1,2-diamine (Step 85.2) (2.5 g, 11.62 mmol) in HCl cc (15 mL, 494 mmol) cooled down to 0°C was slowly added a solution of $NaNO_2$ (0.962 g, 13.95 mmol) in water (25 mL). The resulting mixture was allowed to warm up and stir at RT for 2 hr. NaOH was added until basic pH, a precipitate occurred. The resulting solid was filtrated off, washed with water and dried under reduced pressure to afford the title product (2.5 g, 9.95 mmol, 86% yield) as beige solid. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 228 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 85.4: 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



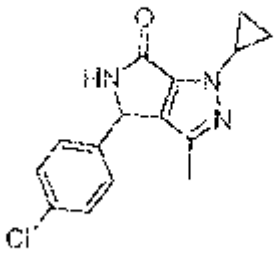
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 71.2) and hydrazine hydrate at 100 °C for 16 hr. t_R: 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 368 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 366 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Step 85.5: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo-[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



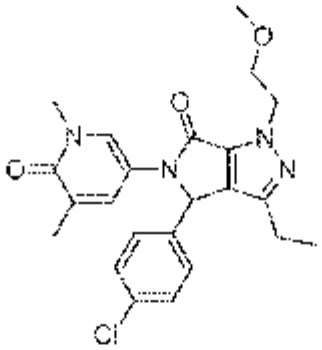
To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.4) (6.76 g, 23.82 mmol) in 1,2-dichloroethane (100 mL) were added cyclopropylboronic acid (4.09 g, 47.6 mmol), copper (II) acetate (5.19 g, 28.6 mmol), Na_2CO_3 (5.05 g, 47.6 mmol) and 2,2'-bipyridine (3.72 g, 23.82 mmol) and the resulting mixture was stirred 16 h at 70 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 15-30%) to afford the title product (3.27 g, 7.62 mmol, 32% yield) as yellow solid. t_R: 5.77 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 408 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.65 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 85.6: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



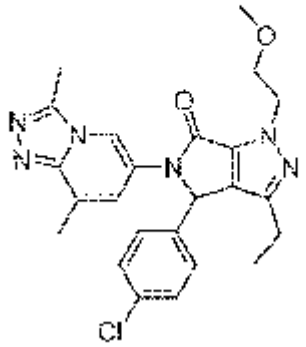
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 23.9 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.5) under MW irradiation 140 °C for 2 hr. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 288 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (Hexane/EtOAc 1:1).

Example 86: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



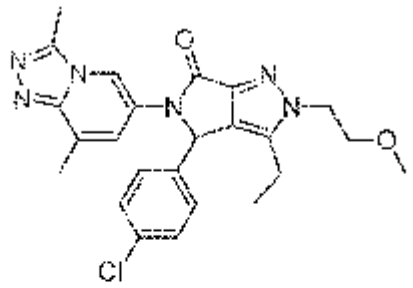
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 78 5-(4-chlorophenyl)-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 60.1), 2-methoxyethyl)hydrazine. The crude material was first purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 80:20:2 to 0:10:1) followed by preparative achiral SFC (4-Ethyl-pyridine, gradient 8-13% in 6 min_total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Example 87: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



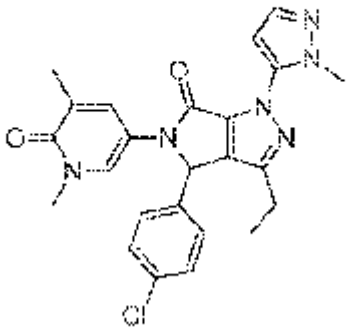
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 86 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 70.1). The crude material was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 75:25:5 to 5:1). t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Example 88: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



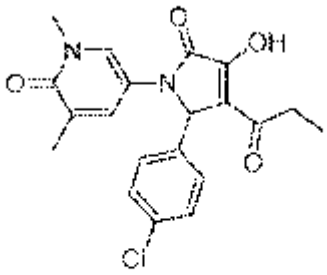
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 87 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 70.1). t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 465 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 89: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



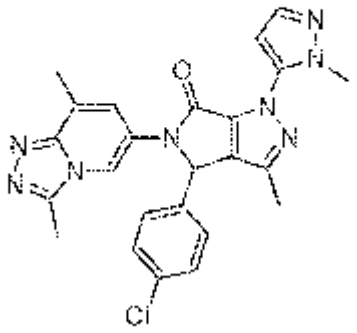
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-propionyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 89.1) and 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole (Step 74.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2) followed by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 10-15% in 6 min_total 11 min) and trituration in Et_2O. t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 5 H) 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Step 89.1: 5-(2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-propionyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one



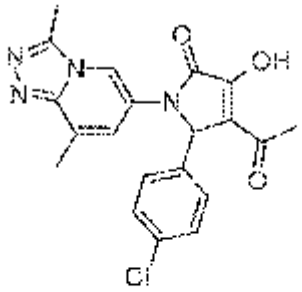
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 84.5 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) at 100°C for 2 hr. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.81 - 0.97 (m, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.59 - 2.88 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 5.81 (s, 1 H) 7.14 - 7.38 (m, 4 H) 7.44 (dd, J=2.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 11.97 (br. s., 1 H).

Example 90: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



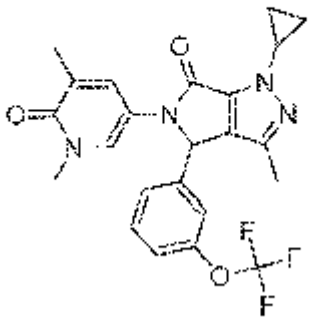
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 90.1) and 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole (Step 74.2). The crude material was purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/7.5%MeOH/CH_2Cl_2) and triturated in Et_2O. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.34 (1%ammonia/7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.58 - 6.68 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.45 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H).

Step 90.1: 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one



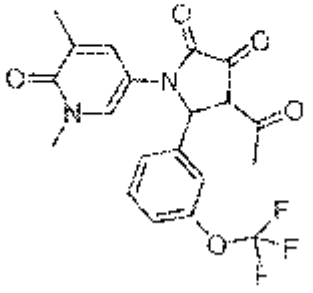
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 84.5 using 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4), 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 2,4-dioxovalerate. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Example 91: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



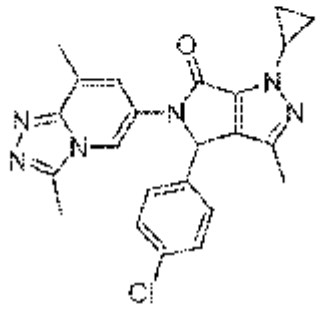
To a solution of 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(3-(trifluoromethoxy)-phenyl)pyrrolidine-2,3-dione (Step 91.1) (50 mg, 0.118 mmol) in Dioxane (1 mL) were added cyclopropylhydrazine hydrochloride (Step 17.2) (25.7 mg, 0.237 mmol) and TEA (0.082 mL, 0.592 mmol) and the resulting mixture was heated up and stirred at 120 °C for 2 hr. AcOH was added to acidify the reaction mixture and stirred at 100 °C for 30 min. The reaction was cooled down to RT and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/MeOH 19:1 NH_3) 0-100%) to afford the title product (10 mg, 0.021 mmol, 18.1% yield) as yellow foam. t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 1.24 (br. s., 3 H) 1.93 (s, 6 H) 3.37 - 3.39 (m, 1 H) 3.81 (br. s., 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.22 - 7.57 (m, 5 H) 7.76 (br. s., 1 H).

Step 91.1: 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(3-(trifluoromethoxy)-phenyl)pyrrolidine-2,3-dione



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2), 3-trifluormethoxy-benzaldehyde and ethyl acetopyruvate at 110 °C for 4 hr. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 92: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

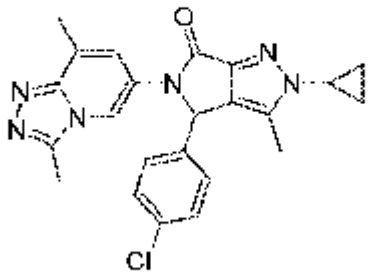


A mixture of 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 92.1) (630 mg, 1.588 mmol) and cyclopropylhydrazine hydrochloride (517 mg, 4.76 mmol) in EtOH (8 mL) and toluene (8 mL) was stirred for 2 hr at reflux. The reaction mixture was concentrated, diluted with CH_2Cl_2/saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude material was purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/5%MeOH/ CH_2Cl_2) to afford the title product (412 mg, 0.952 mmol, 59.9% yield) as a yellow foam. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 - 1.11 (m, 2 H) 1.18 - 1.29 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 8.33 - 8.48 (m, 1 H).

Step 92.1: 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

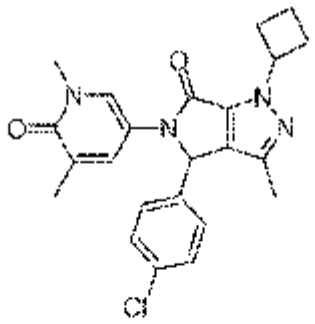
A mixture of 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4) (2 g, 12.33 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1.576 g, 11.21 mmol) and ethyl 2,4-dioxopentanoate (1.773 g, 11.21 mmol) in acetic acid (10 mL) was stirred for 2 hr at 100 °C. The reaction mixture was concentrated, diluted with CH_2Cl_2/1N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, evaporated and discarded as they contained no desired product. The aqueous was acidified to pH 3 with 6N HCl and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the title compound (3.86 g, 8.80 mmol, 79% yield) as a beige foam. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 397 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Example 93: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



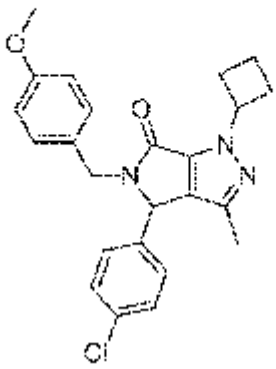
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 92 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo-[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.24 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.36 (s, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

Example 94: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



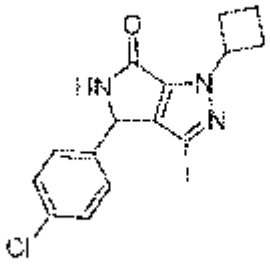
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 23 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 94.1) and 5-iodo-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 23.2) 16 hr at 100°C. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-2%) followed by trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 - 1.84 (m, 2 H) 1.90 - 1.94 (m, 6 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.57 - 2.73 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 94.1: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



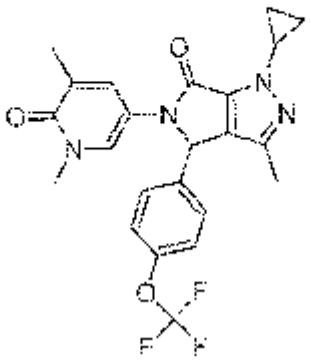
To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.4) (1 g, 2.72 mmol), PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) and cyclobutanol (0.321 mL, 4.11 mmol) in THF (25 mL) under Ar was added dropwise DEAD in toluene (1.424 ml, 3.13 mmol) and the reaction mixture was stirred 16 h at RT. PPh_3 (0.792 g, 3.02 mmol) and DEAD in toluene (1.424 ml, 3.13 mmol) were further added and the reaction mixture was stirred for 24 hr at RT. The reaction was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 10-30%) to afford the title product (899 mg , 2.024 mmol, 75% yield) as white solid. t_R: 6.24 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 422 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.83 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 94.2: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



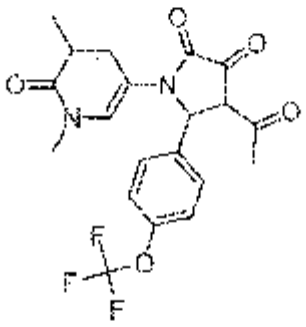
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 23.9 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 94.1) under MW irradiation 140 °C for 2 hr. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 15-35%) t_R: 4.75 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 302 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (Hexane/EtOAc 1:1).

Example 95: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



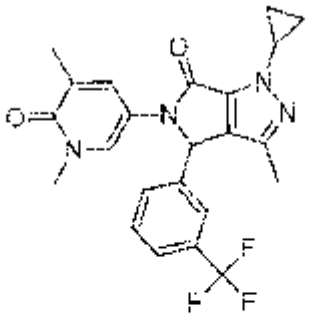
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 91 using 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)pyrrolidine-2,3-dione (Step 95.1). t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 95.1: 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)pyrrolidine-2,3-dione



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2), 4-trifluormethoxy-benzaldehyde and ethyl acetopyruvate. t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

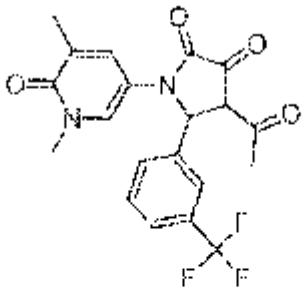
Example 96: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 91 using 4-

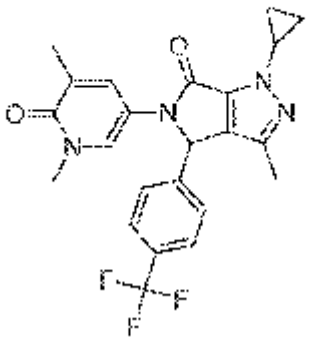
acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2,3-dione (Step 96.1). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.29 (m, 2 H) 1.92 (d, J=10.7 Hz, 9 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.6 Hz, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.41 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.64 - 7.81 (m, 3 H).

Step 96.1: 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrrolidine-2,3-dione



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2), 3-trifluormethylbenzaldehyde and ethyl acetopyruvate. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

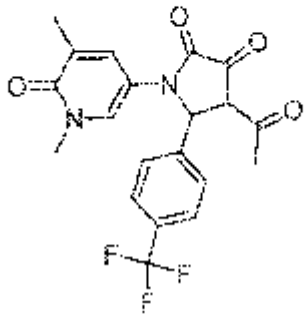
Example 97: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 91 using 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2,3-dione (Step 97.1) at 120 °C for 4 hr. t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 443 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H) 1.93 (d, J=13.7 Hz, 6 H) 3.36 (br. s., 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

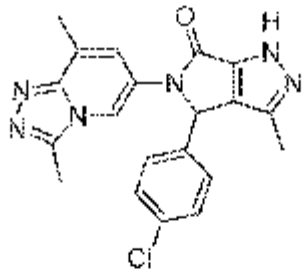
Step 97.1: 4-acetyl-1-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-

pyrrolidine-2,3-dione



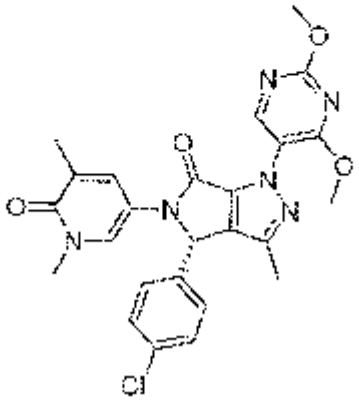
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2), 4-trifluormethylbenzaldehyde and ethyl acetopyruvate. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 407 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 405 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 98: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



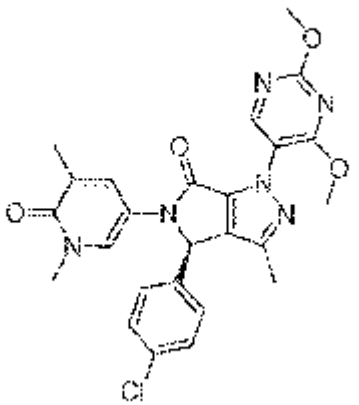
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 90.1) and hydrazine hydrate. The crude material was purified by silica gel column chromatography (7.5%MeOH/CH_2Cl_2) and triturated in Et_2O. t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23 (7.5%MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 6.48 (s, 1 H) 7.19 - 7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H) 13.49 (br. s., 1 H).

Reference Example 99: (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (206 mg, 0.406 mmol, 32.7% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocratic 6.5 min; flow: 100 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 52) (630 mg, 1.243 mmol). Second purification by chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; mobile phase: EtOH/MeOH 50:50 isocratic in 17 min; flow: 12 mL/min; detection 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

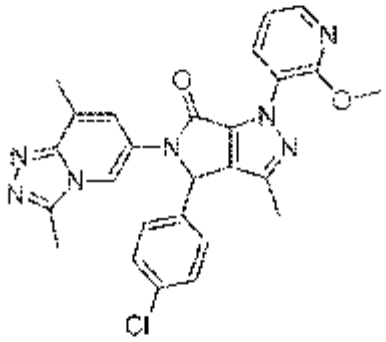
Example 100: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (199 mg, 0.393 mmol, 31.6% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 98.8%) after chiral preparative chromatography (system: Thar/Waters SFC-100 MS; column: Chiralpak AD-H 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 70:30 isocratic in 6.5 min; flow: 100 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 52) (630 mg, 1.243 mmol). Second purification by chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; mobile phase: EtOH/MeOH 50:50 isocratic in 17 min; flow: 12 mL/min; detection 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99

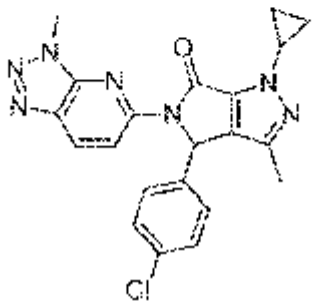
min (LC-MS 2); ESI-MS: 507 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 101: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 90.1) and 3-hydrazinyl-2-methoxypyridine (Step 71.1). The crude material was purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2) followed by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 12-17% in 6 min_total 11 min) and triturated in Et_2O. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=7.6, 5.01 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 4 H) 8.00 (dd, J=7.6, 1.71 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H).

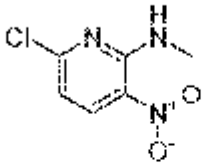
Example 102: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-pyridin-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



A flask was charged with 5-chloro-3-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (Step 102.3) (132 mg, 0.782 mmol), 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6) (150 mg, 0.521 mmol) Pd2(dba)3 (47.7 mg, 0.052 mmol), Xantphos (60.3 mg, 0.104 mmol) and Cs_2CO_3 (340 mg, 1.043 mmol) in dioxane (3 mL) and the resulting mixture was heated up and stirred at 100 °C for 16 hr. The reaction was diluted with EtOAc and water and both phases separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined

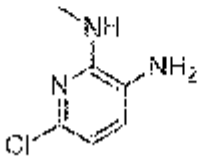
organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Palladium was removed using a Varian PL-Thiol MP SPE cartridge and the residue was purified by silica gel column chromatography (50%EtOAc/hexane) to afford, after trituration in Et_2O, the title product (153 mg, 0.357 mmol, 68% yield) as white solid. t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 420 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (50% EtOAc/Hexane); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.16 (m, 2 H) 1.21 - 1.35 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=3.6 Hz, 3 H) 3.87 (td, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 4.14 (d, *J*=3.7 Hz, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 2 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H) 8.30 - 8.48 (m, 1 H) 8.54 (dt, *J*=9.2, 3.2 Hz, 1 H).

Step 102.1: 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine



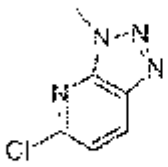
Methylamine 2M in THF (67 mL, 134 mmol) was added to a stirred solution of 2,6-dichloro-3-nitropyridine (12, 93 g, 67 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at RT for 16 hr. The reaction was concentrated under reduced pressure; the residue was partitioned between water and EtOAc and both phases separated. The aq. layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (25% EtOAc/hexane) to afford the title product (10.54 g, 53.4 mmol, 80% yield) as yellow solid. t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 187 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexane).

Step 102.2: 6-chloro-N2-methylpyridine-2,3-diamine



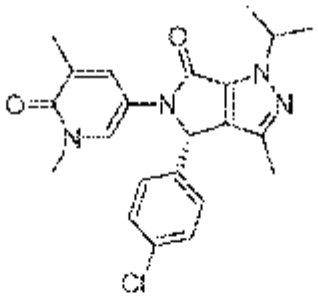
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 85.2 using 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (Step 102.1) at RT for 23 hr. The crude material was purified by silica gel column chromatography (25% EtOAc/hexane) to afford a purple solid. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (25% EtOAc/Hexane).

Step 102.3: 5-chloro-3-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine



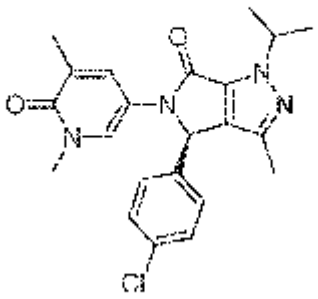
$NaNO_2$ (350 mg, 5.08 mmol) was added to a stirred solution of 6-chloro-N2-methylpyridine-2,3-diamine (Step 102.2) (800 mg, 5.08 mmol) in 2N HCl (8 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 10 min at 0 °C. The reaction was basified with 2N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexane) to afford the title product (545 mg, 3.23 mmol, 64% yield) as beige solid. t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 168 / 170 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (50% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.25 (s, 3 H) 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 8.62 (d, J=8.6 Hz, 1 H).

Reference Example 103: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



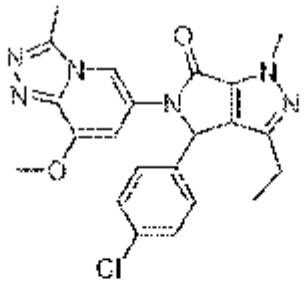
The title compound (163 mg, 0.397 mmol, 36.5% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 100%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm ID; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocratic; flow: 60 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 63) (446 mg, 1.085 mmol) and trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 104: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



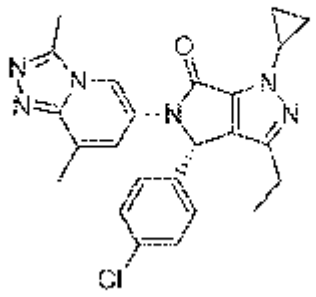
The title compound (172 mg, 0.419 mmol, 38.6% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.1%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm ID; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 78:22 isocratic; flow: 60 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 63) (446 mg, 1.085 mmol) and trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 105: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



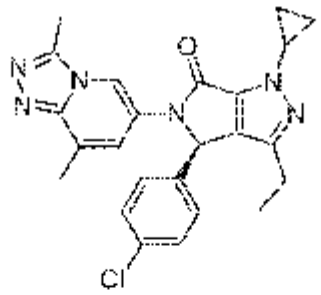
The tile compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 84.5) and methyl hydrazine in MeOH. The crude material was first purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 75:25:5 to 5:1) followed by preparative achiral SFC (Propyl-pyridyl-urea, gradient 13-18% in 6 min_total 11 min). t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 106: (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



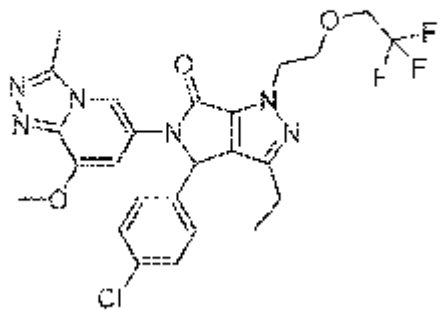
The title compound (112 mg, 0.246 mmol, 44% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 99.2%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / EtOH / isopropylamine 70:30:0.3 isocratic, after 10 min 50:50, cycle time 20 min; flow: 160 mL/min; detection 265 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 107: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



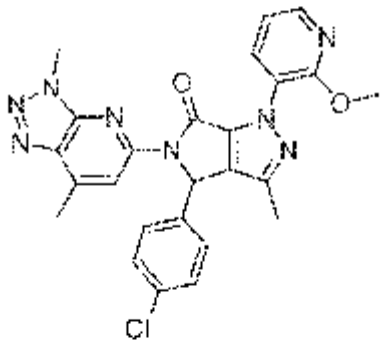
The title compound (109 mg, 0.239 mmol, 43% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 98.8%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / EtOH / isopropylamine 70:30:0.3 isocratic, after 10 min 50:50, cycle time 20 min; flow: 160 mL/min; detection 265 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 447 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.00 - 1.11 (m, 2 H) 1.20 - 1.30 (m, 2 H) 2.21 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Example 108: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



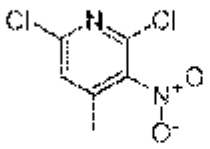
The tile compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 84.5) and (2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)hydrazine hydrochloride in MeOH and TEA. The crude material was first purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc/MeOH 75:25:5 to 5:1) followed by preparative achiral SFC (Propyl-pyridyl-urea, gradient 13-18% in 6 min_total 11 min). t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 109: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



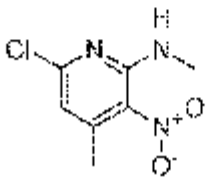
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 102 using 5-chloro-3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (Step 109.4) and 4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 71.4). The crude material was first purified by silica gel chromatography (40%EtOAc/Hexane) followed by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 6-11% in 6 min_total 11 min). t_R: 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (40%EtOAc/hexane); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 6.74 (s, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 7.36 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.49 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.28 - 8.38 (m, 1 H).

Step 109.1: 2,6-dichloro-4-methyl-3-nitropyridine



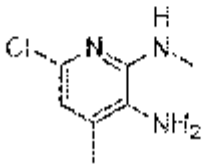
To a suspension of 2,6-dichloro-4-methylpyridine (1 g, 6.17 mmol) in trifluoroacetic acid anhydride (5 mL, 35.4 mmol) cooled down to 0 °C was added dropwise nitric acid (0.579 mL, 12.96 mmol) into it. The resulting solution was stirred at RT for 16 hr. The reaction mixture was added slowly to a chilled solution of sodium metabisulfite (1.183 g, 6.17 mmol) in water (8 mL) and stirred at RT for 2 hr. The reaction mixture was neutralized to pH 7 using 8N NaOH solution and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title product (1.187 g, 5.73 mmol, 93% yield) as white solid. t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 208 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.90 (s, 1 H).

Step 109.2: 6-chloro-N,4-dimethyl-3-nitropyridin-2-amine



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 102.2 using 2,6-dichloro-4-methyl-3-nitropyridine (Step 109.1) at RT for 30 min. t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.90 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.9 Hz, 1 H).

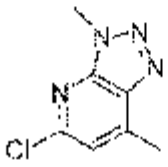
Step 109.3: 6-chloro-N2,4-dimethylpyridine-2,3-diamine



A flask was charged with 6-chloro-N,4-dimethyl-3-nitropyridin-2-amine (Step 109.2) (1 g, 4.96 mmol), Iron (1.385 g, 24.80 mmol) and 7N NH_4Cl (21.26 mL, 149 mmol) in EtOH (40 mL) and the resulting mixture was heated up and stirred at 85 °C for 30 min. The reaction was filtered through a pad of Celite and volatils were removed under reduced pressure. The resulting aq. layer was extracted with CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude paterial was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexane) to afford the title product (660 mg, 3.85

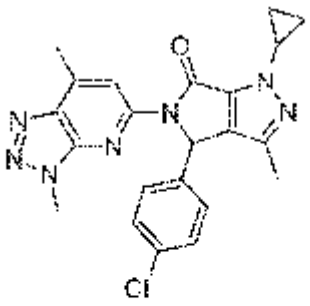
mmol, 78% yield) as beige oil. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 172 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.39 (50% EtOAc/hexane); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 5.91 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H).

Step 109.4: 5-chloro-3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 102.3 using 6-chloro-N2,4-dimethylpyridine-2,3-diamine (Step 109.3). The crude material was purified by silica gel column chromatography (25% EtOAc/hexane) to afford the title product (545 mg, 3.23 mmol, 64% yield) as beige solid. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (25% EtOAc/hexane); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 4.25 (s, 3 H) 7.39 - 7.53 (m, 1 H).

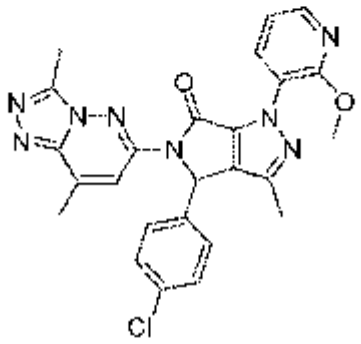
Example 110: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 102 using 5-chloro-3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (Step 109.4) and 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6). The reaction mixture was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution (75 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was first purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc 25-45%). t_R: 5.69 min (HPLC 1): t_R: 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.58 (EtOAc/hexane 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 1.19 - 1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.78 - 3.87 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.58 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

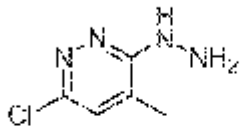
Example 111: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-1-(2-

methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



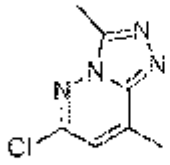
The title product was prepared in analogy to the procedure described in Example 110 using 4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 71.4) and 6-chloro-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (Step 111.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), followed by preparative achiral SFC (column Propyl-pyridyl-urea, gradient 9-14% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.32 (d, J=4.3 Hz, 1 H).

Step 111.1: 6-chloro-3-hydrazinyl-4-methylpyridazine



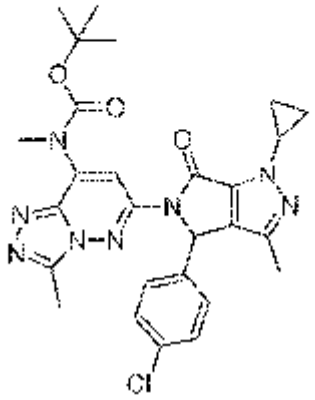
A mixture of 3,6-dichloro-4-methylpyridazine (5 g, 30.7 mmol) in hydrazine hydrate (30.4 mL, 153 mmol) was heated up and stirred at 80 °C for 24 hr. The reaction was cooled down to RT; the resulting solid was filtrated off, washed with water and dried under reduced pressure. Recrystallization in hot EtOH followed by trituration in EtOH and ultra sounds afforded the title product (721 mg, 4.55 mmol, 14.8% yield) as white solid. t_R: 0.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 111.2: 6-chloro-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine



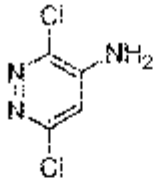
6-chloro-3-hydrazinyl-4-methylpyridazine (Step 111.1) (721 mg, 4.55 mmol) was dissolved in AcOH (15 mL, 262 mmol) and the resulting mixture was heated up and stirred at 115 °C for 1 hr. The reaction was cooled down to RT, diluted with CH_2Cl_2 and poured into a saturated aq. $NaHCO_3$ solution. The aq. layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title product (752 mg, 3.91 mmol, 84% yield) as grey solid. t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 183 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 112: tert-butyl (6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(methyl)carbamate



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 110 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6) and tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(methyl)carbamate (Step 112.5). t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.56 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.25 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.90 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.43 - 7.48 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H).

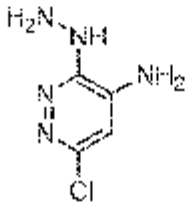
Step 112.1: 3,6-dichloropyridazin-4-amine



A MW vial was charged with 3,4,6-trichloropyridazine (5 g, 27.3 mmol) and 7N NH_3 in MeOH (19.47 mL, 136 mmol). The MW vial was sealed and the resulting mixture was submitted to MW irradiation at 100 °C for 30 min. The reaction was cooled down to RT and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography

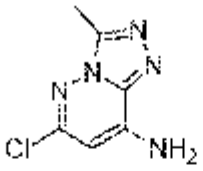
(hexane/EtOAc 35-60%) to afford the title product (1.49 g, 8.63 mmol, 32% yield) as yellow solid. t_R: 1.61 min (HPLC 1); t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 163 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 112.2: 6-chloro-3-hydrazinylpyridazin-4-amine



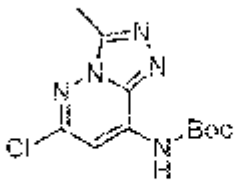
To a stirred suspension of 3,6-dichloropyridazin-4-amine (Step 112.1) (1.49 g, 9.09 mmol) in EtOH (15 mL) was added hydrazine hydrate (11.04 mL, 227 mmol) and the resulting mixture was heated up and stirred at 100 °C for 3 hr. The reaction was cooled down to RT and concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated with water (25 mL) to afford the title product (478 mg, 3 mmol, 33% yield) as yellow solid. t_R: 0.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 158 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Step 112.3: 6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amine



A MW vial was charged with 6-chloro-3-hydrazinylpyridazin-4-amine (Step112.2) (475 mg, 2.98 mmol) and potassium acetate (467 mg, 4.76 mmol) in AcOH (5 mL). The MW vial was sealed and the resulting mixture was heated up and stirred at 170°C for 4 hr. The reaction was cooled down to RT and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 1-3%) to afford the title product (450 mg, 2.451 mmol, 82% yield). t_R: 2.32 min (HPLC 1); t_R: 0.55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 184 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 182 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

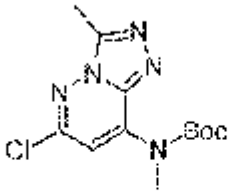
Step 112.4: tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)carbamate



To a stirred solution of 6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amine (Step 112.3)

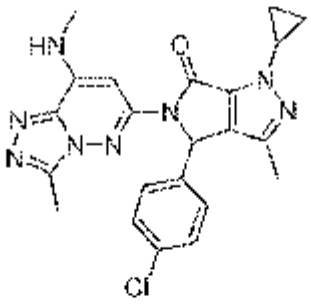
(308 mg, 1.678 mmol), TEA (0.935 mL, 6.71 mmol) and DMAP (205 mg, 1.678 mmol) in THF (10 mL) under Ar was added Boc_2O (1.168 mL, 5.03 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 16 hr. The reaction was quenched with brine (50 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 40-50%) to afford the title product (307 mg, 1.117 mmol, 66% yield) as white solid. t_R: 4.71 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 284 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 282 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 112.5: tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(methyl)carbamate



To a stirred solution of tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)carbamate (Step 112.4) (202 mg, 0.712 mmol) in DMF (4 mL) under Ar was added NaH (34.2 mg, 0.854 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 30 min. MeI (0.053 mL, 0.854 mmol) was added to the mixture and stirred for further 30 min. The reaction was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 25-40%) to afford the title product (208 mg, 0.699 mmol, 98% yield) as white solid. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 298 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

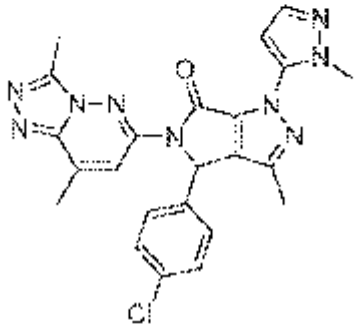
Example 113: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of tert-butyl (6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(methyl)carbamate

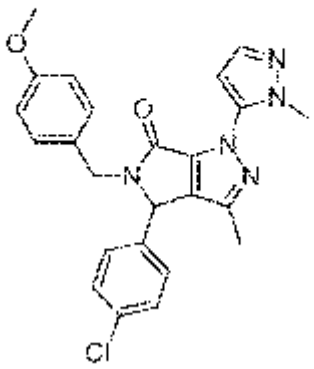
(Example 112) (200 mg, 0.364 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added TFA (0.561 mL, 7.29 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 2 hr. The reaction was quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) followed by trituration in Et_2O to afford the title product (130 mg, 0.290 mmol, 79% yield). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.85 - 2.94 (m, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 8.01 - 8.10 (m, 1 H).

Example 114: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



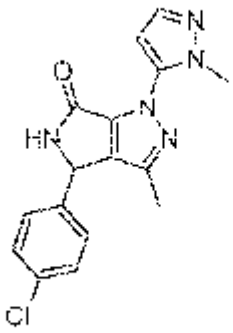
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 110 using 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 114.2) and 6-chloro-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (Step 111.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-5%), followed by preparative achiral SFC (column NH_2, gradient 9-14% in 6 min_total 11 min) and trituration in Et_2O. t_R: 4.37 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 474 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 472 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 3 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H).

Step 114.1: 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



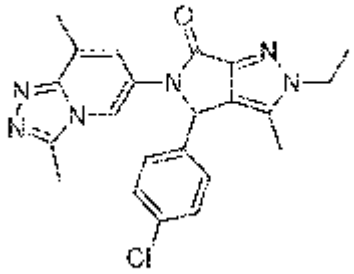
To a stirred solution of 4-acetyl-5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 71.2) (3 g, 8.07 mmol) in EtOH (50 mL) and toluene (50 mL) was added 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole (Step 74.2) (1.941 g, 10.49 mmol) and the resulting mixture was heated up and stirred at 115 °C for 20 hr. The reaction was quenched with a saturated aq. $NaHCO_5$ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 40-50%) to afford the title product (3.15 g, 6.89 mmol, 85% yield) as yellow solid. t_R: 5.60 min (HPLC 1); t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 114.2: 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



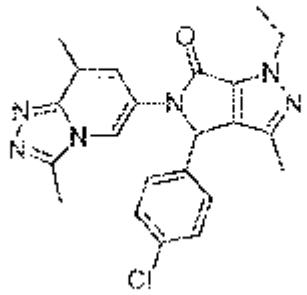
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 85.6 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo-[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 114.1). t_R: 4.14 min (HPLC 1); t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 328 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 326 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (EtOAc).

Example 115: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



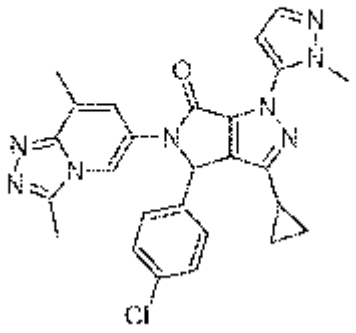
NaH (21.18 mg, 0.529 mmol) was added to a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98) (160 mg, 0.407 mmol) in DMF (4 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Iodoethane (0.039 mL, 0.489 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 30 min. The reaction was quenched with water, diluted with EtOAc and both phases were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by preparative achiral SFC (column NH_2, gradient 19-24% in 6 min, total 11 min) to afford, after trituration in Et_2O, 31 mg, 0.074 mmol, 18% yield) as white solid. t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

Example 116: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



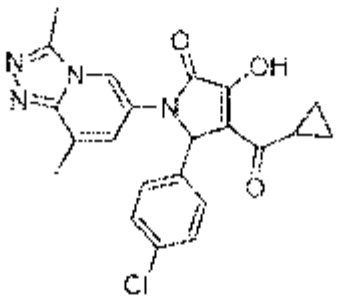
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 115 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo-[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98). t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.28 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

Example 117: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



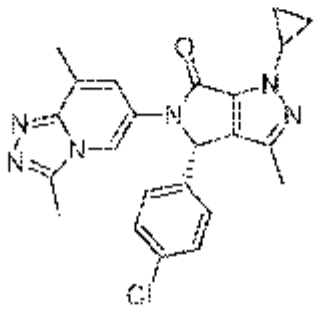
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 114.1 using 5-(4-chlorophenyl)-4-(cyclopropanecarbonyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 117.1) and 5-hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole (Step 74.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2) followed by preparative achiral SFC (column Silica, gradient 23-28% in 6 min_total 11 min). A third purification was performed by preparative HPLC (Gilson gx-281. Column: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 mm. Flow: 30 mL/min. Gradient: 30% to 60% B in 18 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH_3CN. Detection: UV). The fractions were combined, basified with $NaHCO_3$, the CH_3CN was removed under reduced pressure and the resulting aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford, after trituration in Et_2O, a white solid. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.03 - 0.14 (m, 1 H) 0.67 - 0.80 (m, 2 H) 0.80 - 0.92 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

Step 117.1: 5-(4-chlorophenyl)-4-(cyclopropanecarbonyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one



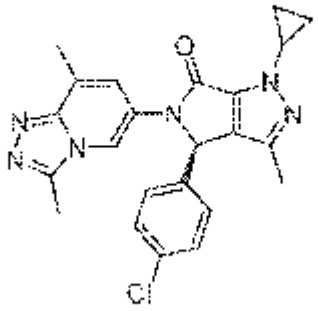
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 84.5 using 3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4), 4-chlorobenzaldehyde and ethyl 4-cyclopropyl-2,4-dioxobutanoate. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.60 - 0.97 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.55 - 2.68 (m, 3 H) 2.85 - 2.93 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.11 - 7.28 (m, 2 H) 7.28 - 7.41 (m, 3 H) 8.50 (s, 1 H) - OH missing.

Reference Example 118: (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (25 mg, 0.058 mmol, 37.9% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (system: Thar SFC200; column: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 14 min; flow: 100 mL/min; detection 300 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 92) (66 mg, 0.152 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

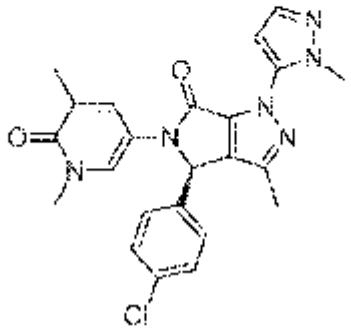
Example 119: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (25 mg, 0.058 mmol, 37.9% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (system: Thar SFC200; column: Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 14 min; flow: 100 mL/min; detection 300 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 92) (66 mg, 0.152 mmol) and trituration in Et_2O. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

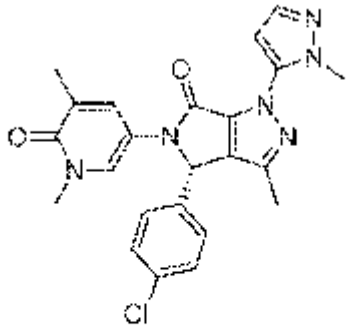
Example 120: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-

(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



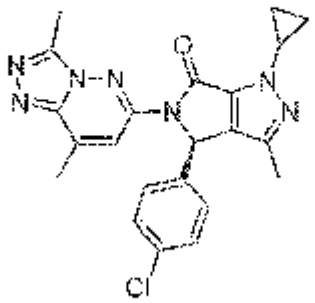
The title compound (45 mg, 0.100 mmol, 40% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 98.3%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 12 min; flow: 100 mL/min; detection 300 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 74) (112 mg, 0.249 mmol) and trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 121: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



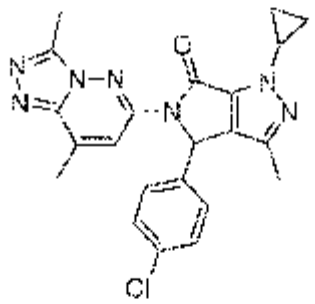
The title compound (47 mg, 0.105 mmol, 42% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 12 min; flow: 100 mL/min; detection 300 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 74) (112 mg, 0.249 mmol) and trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 122: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



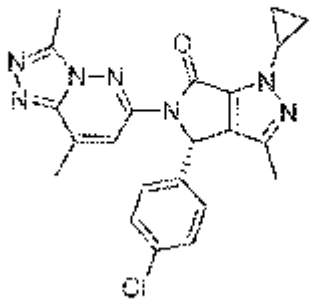
The title compound (20 mg, 0.046 mmol, 26% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 15 min; flow: 100 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 122.1) (77 mg, 0.177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 122.1: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



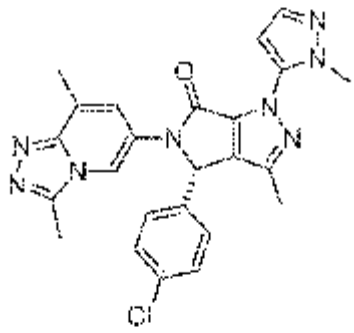
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 110 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6) and 6-chloro-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (Step 111.2). The crude material was first purified by silica gel column chromatography (EtOAc/MeOH 0.5-1%), followed by preparative achiral SFC (column 4-Ethyl-pyridine, gradient 9-14% in 6 min_total 11 min). t_R: 4.66 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.14 (EtOAc); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 - 1.08 (m, 2 H) 1.21 - 1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H).

Reference Example 123: (S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



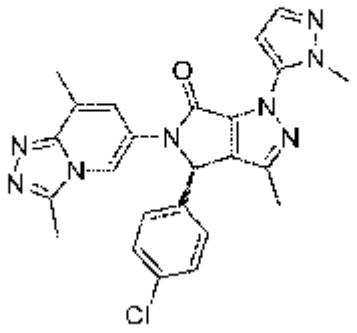
The title compound (19 mg, 0.044 mmol, 24.7% yield) was obtained enantiomerically pure (ee = 98.7%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 50:50 isocratic in 15 min; flow: 100 mL/min; detection 270 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 122.1) (77 mg, 0.177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Reference Example 124: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



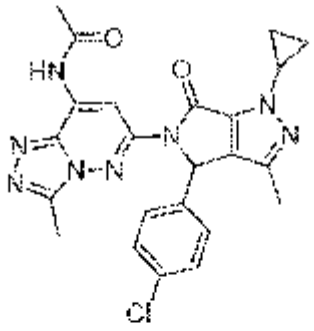
The title compound (73 mg, 0.154 mmol, 44.5% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (System: Gilson PLC 2020 HPLC system: column: Chiralpak AD-H 20 x 250 mm 5µm; mobile phase: EtOH/MeOH 60:40 isocratic; flow: 10 mL/min; detection 210 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 125: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



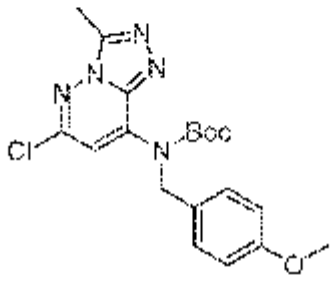
The title compound (77 mg, 0.163 mmol, 47% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm 5µm; mobile phase: EtOH/MeOH 60:40 isocratic; flow: 10 mL/min; detection 210 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 126: N-(6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)acetamide



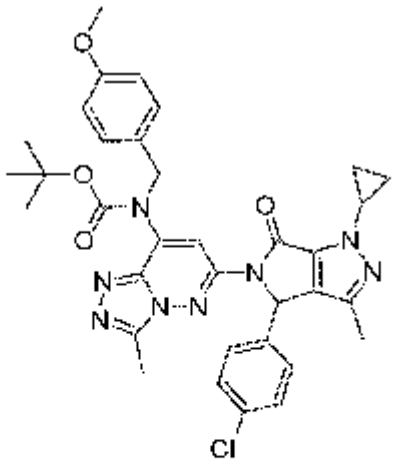
A flask was charged with 5-(8-amino-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 126.3) (40 mg, 0.092 mmol) and Ac_2O (0.434 mL, 4.60 mmol) in pyridine (2 mL) under Ar and the resulting mixture was heated up and stirred for 20 hr at 115 °C. The reaction was quenched with a saturated aq.$NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) and triturated in Et_2O to afford the title product (27 mg, 0.057 mmol, 62% yield) as white solid. t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 477 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 475 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 9.12 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Step 126.1: tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)-carbamate



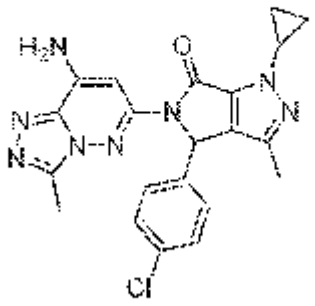
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 112.5 using tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)carbamate (Step 112.4) and 4-methoxybenzylchloride at 80 °C for 1 hr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 10-25%). t_R: 5.35 min (HPLC 1); t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 404 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.74 (hexane/EtOAc 1:1)

Step 126.2: tert-butyl (6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5



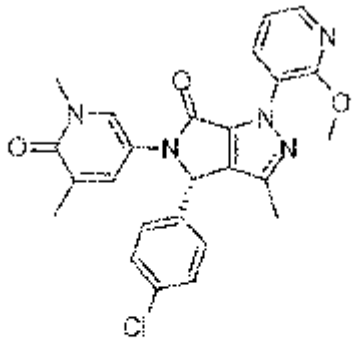
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 110 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 85.6) and tert-butyl (6-chloro-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)-carbamate (Step 126.1). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-2.5%). t_R: 6.05 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 655 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 653 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 126.3: 5-(8-amino-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



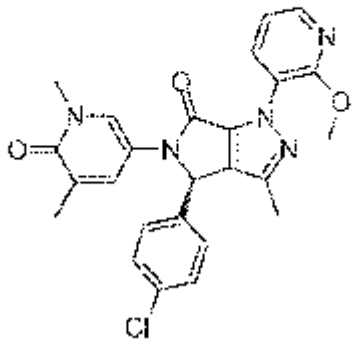
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 23.9 using tert-butyl (6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(4-methoxybenzyl)carbamate (Step 126.2) at RT for 30 min then, 80 °C for 10 min. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1.5-4%). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 4 H) 7.49 (br. s., 2 H).

Reference Example 127: (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



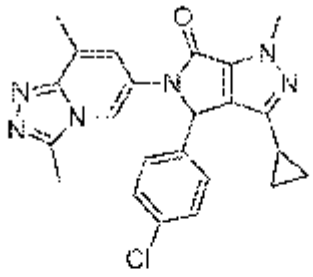
The title compound (75 mg, 0.158 mmol, 44% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocratic in 12 min; flow: 100 mL/min; detection 290 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 71) (170 mg, 0.357 mmol) followed by trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 128: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



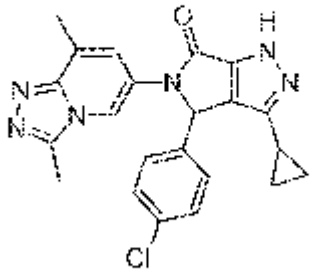
The title compound (36 mg, 0.076 mmol, 21.2% yield) was obtained enantiomerically pure (ee > 99.0%) after chiral preparative chromatography (Chiralpak AD-H 50 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$ / MeOH 60:40 isocratic in 12 min; flow: 100 mL/min; detection 290 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 71) (170 mg, 0.357 mmol) followed by trituration in hexane/Et_2O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 129: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



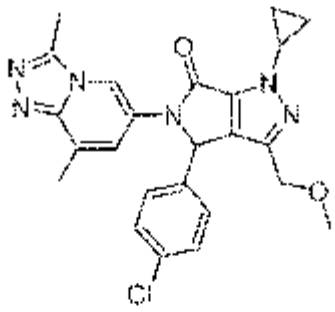
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 112.5 using 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 129.1) and MeI at RT for 30 min. The crude product was purified by preparative achiral SFC (column NH2, gradient 19-24% in 6 min_total 11 min). t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.10 - 0.07 (m, 1 H) 0.50 - 0.78 (m, 3 H) 1.59 - 1.76 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.32 - 7.45 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Step 129.1: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



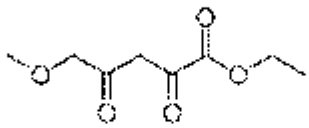
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(4-chlorophenyl)-4-(cyclopropanecarbonyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 117.1) and hydrazine hydrate. The crude product was purified by silica gel column chromatography (7.5%MeOH/CH_2Cl_2). t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 419 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 - 0.11 (m, 1 H) 0.44 - 0.65 (m, 1 H) 0.65 - 0.78 (m, 1 H) 0.80 – 0.90 (m, 1 H) 1.68 - 1.88 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.16 - 7.45 (m, 5 H) 8.38 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 13.55 (br. s., 1 H).

Example 130: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



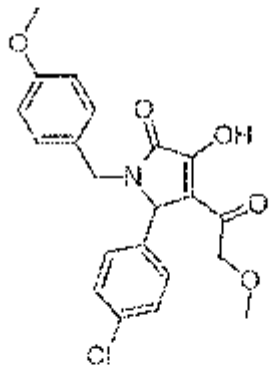
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 23 using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 130.4) and 6-bromo-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (Step 130.6). The reaction mixture was stirred for 16 h at 110 °C. After purification by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-5.5%), the resulting residue was purified by SFC (column: PPU, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 100Å; gradient: 12% B for 1 min, 12-17% B in 6 min, 17-50% B in 1 min, 50% B for 1.5 min, 50%-12% B in 1 min, 12% B for 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flow: 100 mL/min) to provide the title compound (151 mg) as a colorless solid. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 463.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.23 - 1.31 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 3.99 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 4 H) 7.37 (br. s, 1 H) 8.48 (br. s, 1 H).

Step 130.1: ethyl 5-methoxy-2,4-dioxopentanoate



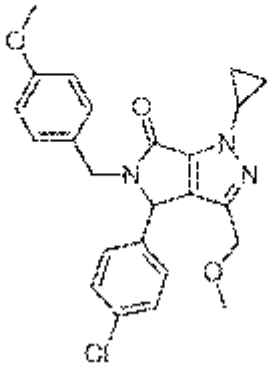
Methoxyacetone (5.22 mL, 56.8 mmol) was added dropwise to a cold (0°C), stirred solution of sodium ethoxide (21% in EtOH, 20.2 g, 62.4 mmol) and EtOH (50 mL), under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Then, diethyl oxalate (7.71 mL, 56.8 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt, stirred for 16 h, quenched by addition of 1N HCl (75 mL), and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated off under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 5-10%) to afford the title compound (3.21 g) as a yellow oil. t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (hexane/EtOAc 1:1, CPS staining).

Step 130.2: 5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-4-(2-methoxyacetyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one



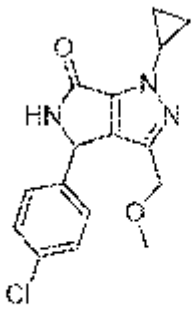
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Step 57.1 but using equimolar amounts of ethyl 5-methoxy-2,4-dioxopentanoate (Step 130.1), 4-chlorobenzaldehyde, and 4-methoxybenzylamine. The reaction mixture was stirred for 2 h at 120°C and allowed to cool to rt. The precipitate was collected by filtration to provide the title compound (5.21 g) as a colorless solid. t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 402.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Step 130.3: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



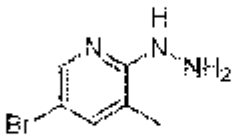
Cyclopropylhydrazine (2.71 g) (Step 17.2) was added to a solution of 5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-4-(2-methoxyacetyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (5 g, 12.4 mmol) (Step 130.2) in a mixture of EtOH and toluene (60 mL, 1:1, v/v). The reaction mixture was stirred 16 h at 115 °C, concentrated, quenched with a saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated off under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 20-50%) to afford the title compound (2.62 g) as a yellow solid. t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.50 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 130.4: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



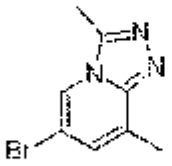
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Step 23.9 but using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 130.3) and stirring the reaction mixture for 3 h at 110°C under MW irradiation. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 40-65%) to afford the title compound (933 mg) as a colorless solid. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 318.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (hexane/EtOAc 1:1).

Step 130.5: 5-bromo-2-hydrazinyl-3-methylpyridine



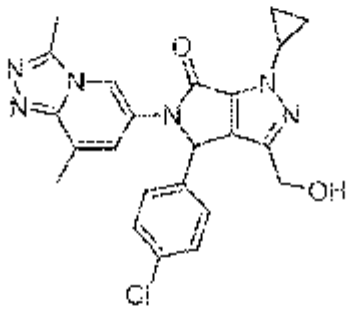
Hydrazine hydrate (119 mL, 2422 mmol) was added to a suspension of 5-bromo-2-chloro-3-methylpyridine (50 g, 242 mmol) in 2-methoxyethanol (250 mL). The resulting solution was stirred 30 h at 120 °C and concentrated. The yellow residue was purified by trituration with H_2O to provide the title compound (24 g) as a colorless solid. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 201.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

Step 130.6: 6-bromo-3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine



A solution of acetic anhydride (12.22 mL, 129 mmol) in THF (10 mL) was added over a 10 min period to a suspension of 5-bromo-2-hydrazinyl-3-methylpyridine (25 g, 118 mmol) (Step 130.5) in dioxane (125 mL) and acetic acid (25 mL), at rt. The reaction mixture was stirred for 10 min at rt, heated to 100°C, stirred for 7 h at this temperature, and concentrated. The solid residue was purified by trituration with TBME to provide the title compound (25.7 g) as a colorless solid. t_R: 0.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 225.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

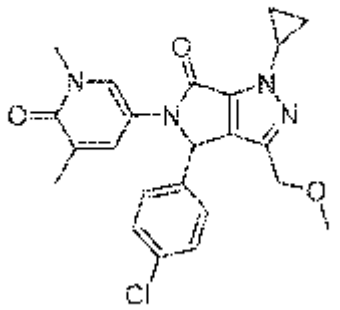
Example 131: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2, 0.337 mL, 0.337 mmol) was added to a solution of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (130 mg, 0.281 mmol) (Example 130) in CH_2Cl_2 (5 mL), under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt, quenched with brine (100 mL), and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed

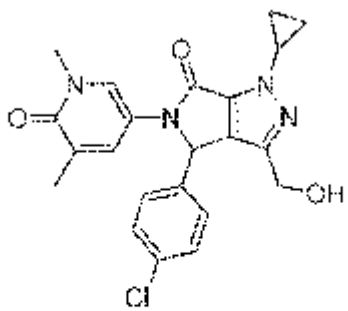
with brine (100 mL), dried on Na_2SO_4 and the solvent was evaporated off under reduced pressure. After purification by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 2-8%), the resulting residue was triturated in diethyl ether to provide the title compound (28 mg) as a colorless solid. t_R: 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.28 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=12.90, 5.87 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=5.87, 4.30 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H).

Example 132: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



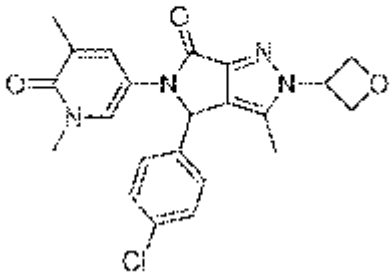
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 23 but using 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 130.4) and 5-bromo-1,3-dimethyl-2-pyridone. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) to provide the title compound (286 mg) as a colorless solid. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00 - 1.07 (m, 2 H) 1.20 - 1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 3.97 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 133: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



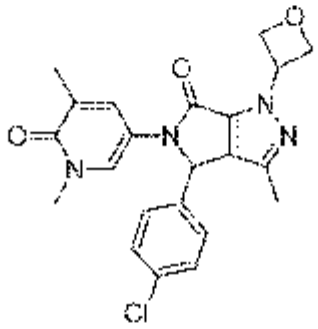
The title compound was prepared according to an analogous procedure to that described in Example 131 but performing the addition of BBr_3 at 0°C and stirring the reaction mixture for 10 min at this temperature before quenching it. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 0.5-3.5%) to provide the title compound (286 mg) as a colorless solid. t_R: 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00 - 1.05 (m, 2 H) 1.20 - 1.24 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=13.10, 6.06 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=5.87, 4.69 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.74 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 134: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



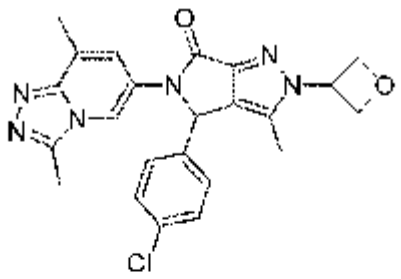
To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 27) (100 mg, 0.271 mmol) in DMF (3 mL) was added under Ar NaH (13.01 mg, 0.325 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt. 3-Iodooxetane (0.030 mL, 0.352 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt, quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL), and extracted with EtOAc (2 x 75 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL), dried on Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%), followed by preparative achiral SFC (column: PPU, 250 x 30mm, 5µm, 100A, Princeton; eluent: MeOH/$scCO_2$; gradient: 1 min 20% MeOH, 20-25% MeOH in 6 min, 25-50% MeOH in 1 min, 1.5 min 50% MeOH; flow: 100 mL/min) to afford 27 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 135) and ten fractions containing the impure title compound. These fractions were collected and evaporated to afford after a second SFC prurifcation 16 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (title compound). t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.84 - 5.03 (m, 4 H) 5.56 - 5.69 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.14 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 135: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



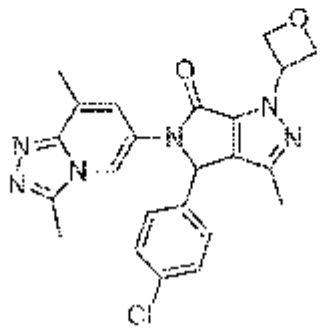
The preparation of the title compound is described in Example 134. t_R: 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.88 - 4.96 (m, 2 H) 4.97 - 5.06 (m, 2 H) 5.65 - 5.73 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 136: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



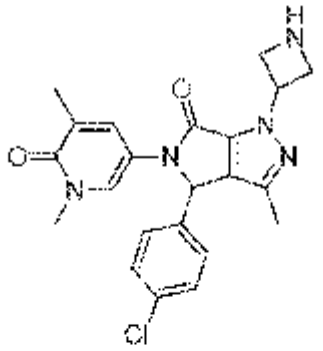
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 134 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98) (200 mg, 0.509 mmol) and stirring the reaction mixture for 30 min at 80°C after addition of 3-iodooxetane. Purification of the crude product afforded 50 mg of a 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 137) and 31 mg of a 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (title compound). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.85 - 5.00 (m, 4 H) 5.60 - 5.70 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Example 137: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The preparation of the title compound is described in Example 136. t_R: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.91 - 4.99 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 2 H) 5.68 - 5.79 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Example 138: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



Step 138.1: a) Tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate and b) tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 134 stirring the reaction mixture for 30 min at 80°C after addition of tert-butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4.5%) to afford:

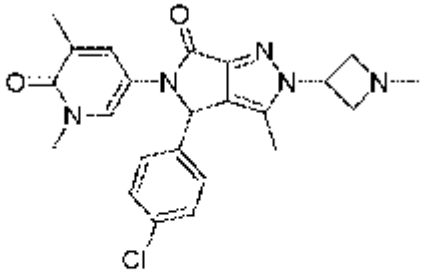
283 mg of tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate. t_R: 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

65 mg of and tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate. t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.48 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 138.2: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

To a stirred solution of tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate (Step 138.1a) (280 mg, 0.534 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added TFA (0.412 mL, 5.34 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at rt, quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) to afford 200 mg of the title compound as a colorless solid. t_R: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 4.06 - 4.14 (m, 2 H) 5.26 - 5.37 (m, 1 H) 6.07 (br. s, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 139: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



Step 139.1: 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Step 138.2 using tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate (Step 138.1b). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 424.1 $[M+H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

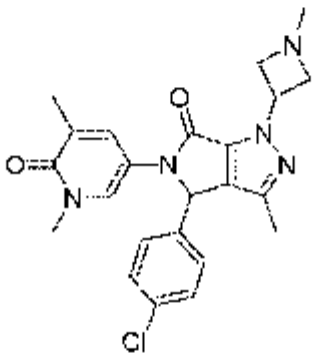
Step 139.2: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

To a stirred solution of 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Step 139.1) (35 mg,

0.083 mmol) in MeOH (1 mL) was added formaldehyde (0.023 mL, 0.248 mmol) under argon. After 30 min at rt, sodium triacetoxyborohydride (87 mg, 0.413 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt, dilute with water (75 mL) and extracted with EtOAc (2 x 100 mL).

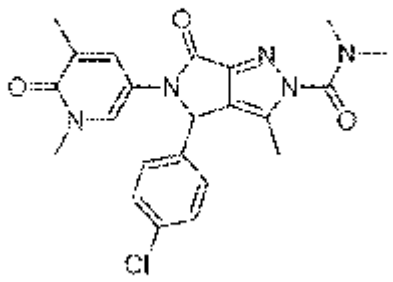
The combined organic extracts were washed with water (100 mL), dried on Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 4-6%) to afford 21 mg of the title compounds as a colorless solid. t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 4 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 2 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 140: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Step 139.2 using 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 138.2). t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.45 - 3.59 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 2 H) 4.97 - 5.10 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

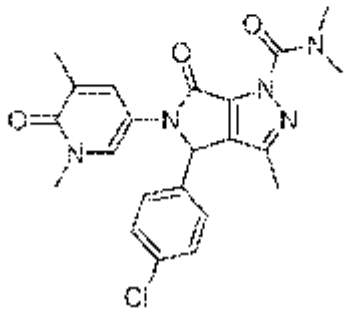
Example 141: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide



A mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 27) (200 mg, 0.542 mmol) and dimethylcarbamic chloride (0.06 mL, 0.651 mmol) in pyridine (2 mL) for 8 h at 100°C. The reaction mixture was concentrated, diluted in CH_2Cl_2/water, and extracted twice with CH_2Cl_2.The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated.

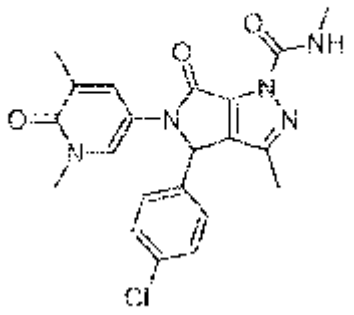
The residue was purified by chromatography (1%ammonia/5%MeOH/CH_2Cl_2), subsequent preparative achiral SFC (column: Reprosil 70 NH2, 250 x 30mm, 5µm, Dr Maisch; eluent: MeOH/$scCO_2$; gradient: 1 min 15% MeOH, 15-20% MeOH in 6 min, 20-50% MeOH in 1 min, 1.5 min 50% MeOH; flow: 100 mL/min) and trituration of the resulting products in diethyl ether to afford 68 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide (Example 142) and 62 mg of the title compound. t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.42 Hz, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.79 (d, J=2.64 Hz, 1 H).

Example 142: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide



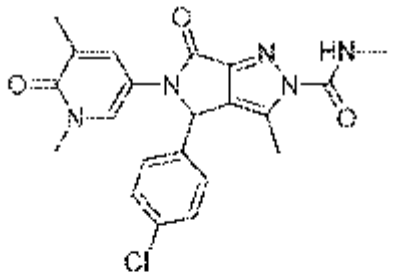
The preparation of the title compound is described in Example 141. t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 2 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 143: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide



A mixture of of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 27) (150 mg, 0.407 mmol), N-methyl-1H-imidazole-1-carboxamide [Duspara, Petar A.; Islam, Md. Sadequl; Lough, Alan J.; Batey, Robert A. Journal of Organic Chemistry (2012), 77(22), 10362-10368] (50.9 mg, 0.407 mmol) and triethylamine (0.057 mL, 0.407 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was stirred for 16 h at rt. N-methyl-1H-imidazole-1-carboxamide (50 mg) was added. The reaction mixture was stirred for 3 days at rt, diluted with CH_2Cl_2/water and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by chromatography (1%ammonia/5%MeOH/DCM), subsequent preparative achiral SFC (column: Reprosil 70 NH2, 250 x 30mm, 5µm, Dr Maisch; eluent: MeOH/$scCO_2$; gradient: 1 min 21% MeOH, 21-26% MeOH in 6 min, 26-50% MeOH, in 1 min, 1.5 min 50% MeOH; flow: 100 mL/min) and trituration of the resulting products in diethyl ether to afford 57 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide (Example 144) and 26 mg of the title compound. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.83 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.26 - 7.45 (m, 5 H) 7.74 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H).

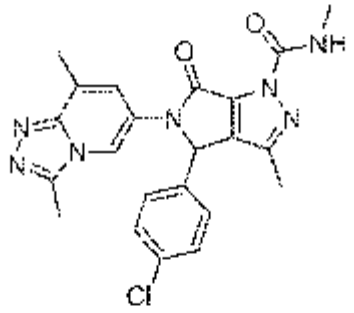
Example 144: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide



The preparation of the title compound is described in Example 143. t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz,

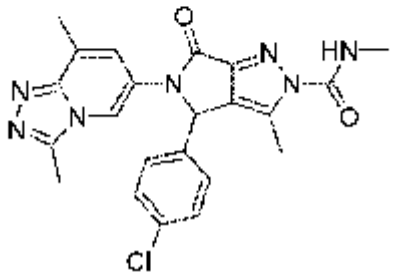
DMSO-*d6*) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.48 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Example 145: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide



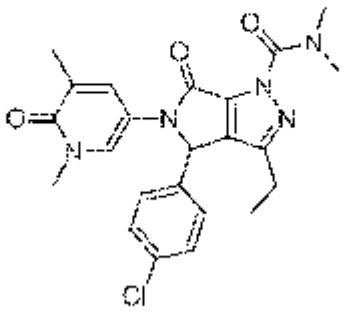
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 143 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98). Purification of the crude product afforded 65 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide (Example 146) and 26 mg of the title compound. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 3 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 8.44 - 8.60 (m, 2 H).

Example 146: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide



The preparation of the title compound is described in Example 145. t_R: 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.79 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 6.57 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) 8.77 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

Example 147: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide



Step 147.1: 5-(2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-propionyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one

A mixture of 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 20.2) (1.77 g, 12.78 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1.63 g, 11.62 mmol) and ethyl 4-cyclopropyl-2,4-dioxobutanoate (2 g, 11.62 mmol) in acetic acid (10 mL) was stirred for 2 h at 100°C. The reaction mixture was concentrated, diluted with CH_2Cl_2/1 N NaOH, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified to pH 3 with 6 N HCl and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford 3.06 g of the title compound as a beige foam. t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

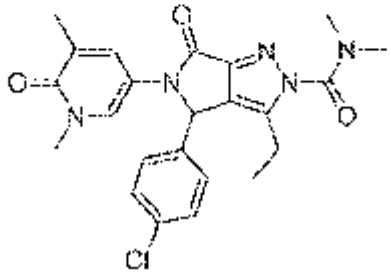
Step 147.2: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

A mixture of 5-(2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-propionyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 147.1) (1.5 g, 3.88 mmol), hydrazine monohydrate (0.942 mL, 19.39 mmol), ethanol (8 mL) and toluene (8 mL) was stirred for 18 h at reflux. The reaction mixture was concentrated, diluted with acetic acid (50 mL), stirred for 1 h at reflux, diluted with CH_2Cl_2/saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, and extracted twice with CH_2Cl_2. The combine organic extracts were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) and subsequent trituration of the resulting product in diethyl ether to afford 961 mg of the title compound as a yellow solid. t_R: 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 383.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.90 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35 - 2.47 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.31 - 7.51 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 13.41 (br. s., 1 H).

Step 147.3 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

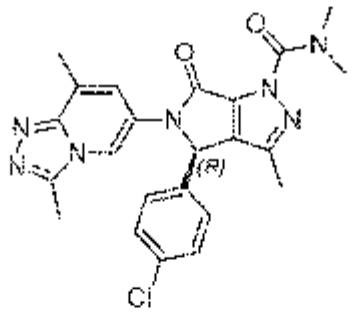
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 141 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide (Step 147.2) (100 mg, 0.261 mmol) and stirring the reaction mixture for 4 h at 100°C. Purification of the crude product afforded 22 mg of 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide (Example 148) and 28 mg of the title compound. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.44 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.91 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.31-7.47 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 148: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide



The preparation of the title compound is described in Example 147. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 5%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.83 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.55 - 2.72 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.30 -7.44 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Example 149: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide



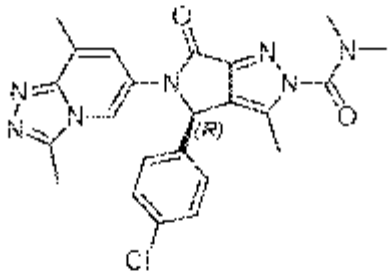
The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 141 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-

dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98) (200 mg, 0.509 mmol) and stirring the reaction mixture for 4 h at 100°C. The crude product was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 7.5%) and subsequent chiral chromatography. Chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H 5 µm, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 20-50%; flow: 11 mL/min; detection UV: 220 nm) afforded 20 mg of (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide (the title compound), 24 mg of (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide, 42 mg of (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide (Example 150) and 39 mg of (S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide (Example 150). The four isomers were obtained enantiomerically pure (>99% ee).

(R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide. t_R: 40 min (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 20-50%; flow: 1 mL/min; detection UV: 220 nm); t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.07 (s, 6 H) 6.50 (s, 1 H) 7.22 - 7.46 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide. t_R: 17.9 min (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 20-50%; flow: 1 mL/min; detection UV: 220 nm).

Example 150: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide



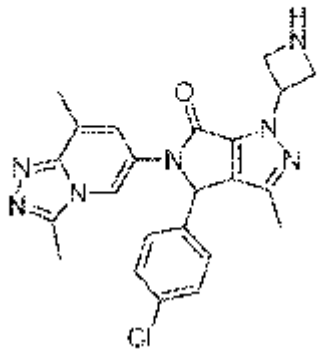
The preparation of the title compound is described in Example 149.

(R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide. t_R: 100.7 min (system: Gilson PLC 2020;

column: Chiralpak AD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 20-50%; flow: 1 mL/min; detection UV: 220 nm); t_R: 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide. t_R: 26.8 min (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 20-50%; flow: 1 mL/min; detection UV: 220 nm).

Example 151: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



Step 151.1: a) Tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate and b) tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

The title compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 134 using 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 98) (750 mg, 1.909 mmol) and stirring the reaction mixture for 30 min at 80°C after addition of tert-butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate. The crude material was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-4%) followed by preparative HPLC (Gilson gx-281. Column: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flow: 30 mL/min. Gradient: 5% to 60% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H2O, B = CH3CN. Detection: UV) to to afford:

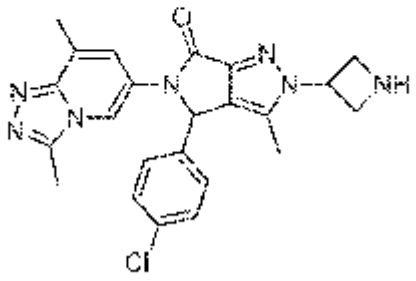
641 mg of tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate (title compound). t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2): R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

228 mg of tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate. t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1).

Step 151.2: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

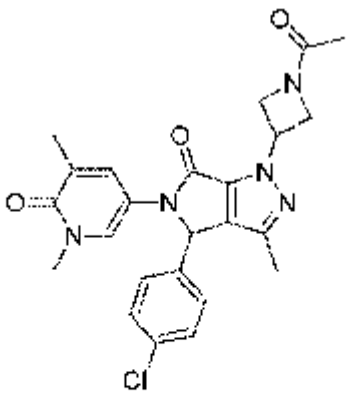
The title compound (405 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Step 138.2 using of tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate (Step 151.1a) (640 mg, 1.168 mmol). t_R: 0.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.06 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.97 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.79 (t, J=8.21 Hz, 2 H) 4.08 - 4.23 (m, 2 H) 5.30 - 5.41 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Example 152: 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



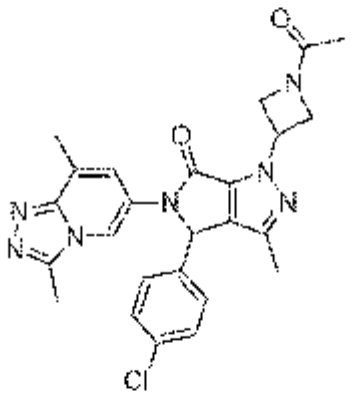
The title compound (90 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Step 138.2 using tert-butyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-2(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate (Step 151.1b) (220 mg, 0.401 mmol). t_R: 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 3.99 - 4.12 (m, 2 H) 5.22 - 5.31 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 5 H) 8.44 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

Example 153: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



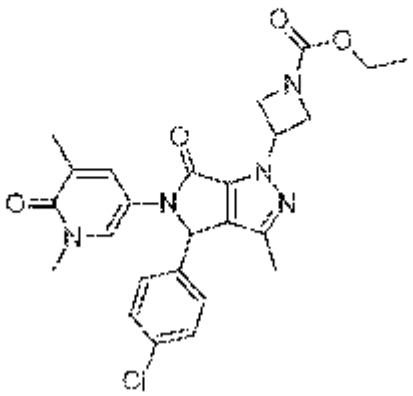
To a stirred solution of 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 138.2) (70 mg, 0.165 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added triethylamine (0.092 mL, 0.661 mmol) and acetic anhydride (0.031 mL, 0.330 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt, diluted with water (75 mL), and extracted with EtOAC (2 x 100 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-5%) and subsequent trituration of the resulting material in diethyl ether to afford 50 mg of the title compound as a colorless solid. t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 466.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.79 (d, J=2.74 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 5.32 - 5.41 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

Example 154: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



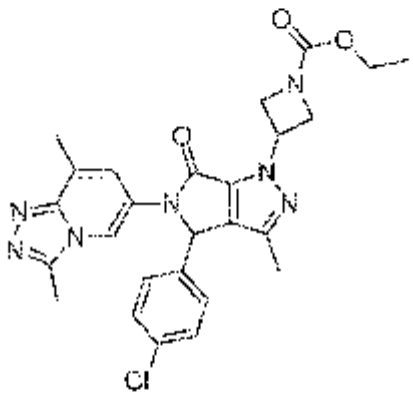
The title compound (79 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Example 153 using 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 151.2) (100 mg, 0.223 mmol). t_R: 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 490.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.81 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.18 - 4.38 (m, 2 H) 4.49 - 4.67 (m, 2 H) 5.36 - 5.47 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Example 155: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate



To a stirred solution of 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 138.2) (50 mg, 0.118 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added triethylamine (0.066 mL, 0.472 mmol) and ethyl chloroformate (0.023 mL, 0.236 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt, diluted with water (75 mL), and extracted with EtOAC (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with water (100 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 1-3.5%) and trituration of the resulting material in diethyl ether to afford 37 mg of the title compound as a colorless solid. t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_1 = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.16 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.02 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.22 - 4.45 (m, 4 H) 5.32 - 5.43 (m, 1 H) 6.08 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

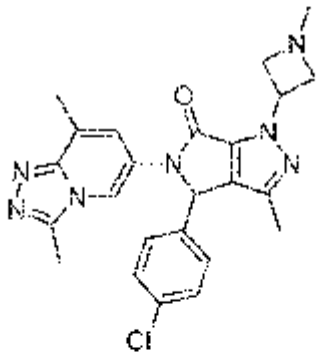
Example 156: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate



The title compound (50 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Example 155 using 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 151.2) (80 mg, 0.179 mmol). t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1);

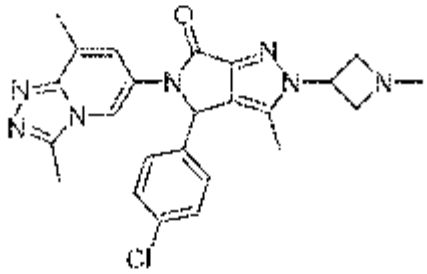
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.17 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.03 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 4 H) 5.34 - 5.45 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Example 157: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (53 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Step 139.2 using 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 151.2) (100 mg, 0.223 mmol) and 3 equivalents of sodium triacetoxyborohydride. The crude product was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 2-3%) and trituration of the resulting material in hexane/diethyl ether (1:1). t_R: 0.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.96 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.47 - 3.61 (m, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 2 H) 5.02 - 5.13 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

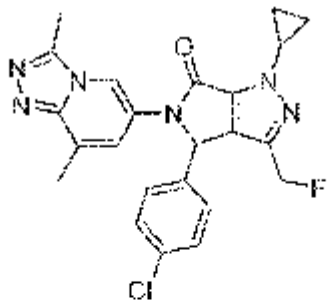
Example 158: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound (48 mg) was prepared using an analogous procedure to that described in Step 139.2 using 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 152) (75 mg, 0.167 mmol) and 3 equivalents of sodium triacetoxyborohydride. The crude product was purified by silica gel column chromatography (NH_3 1%/CH_2Cl_2/MeOH 2-3.5%) followed by trituration of

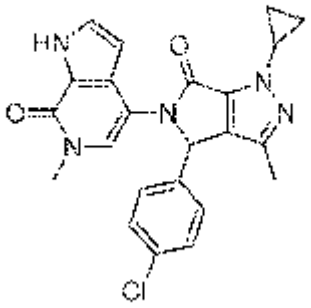
the resulting material in diethyl ether. t_R: 0.60 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.96 - 5.06 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Example 159: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(fluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



To a stirred solution of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 131) (218 mg, 0.486 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added DBU (0.110 mL, 0.728 mmol) and Xthal-Fluor-E (167 mg, 0.728 mmol) at 0°C, under argon. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C (internal temperature), for 36 h at rt, quenched by addition of saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (75 mL), and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography on Combiflash Isco (eluent: MeOH/CH_2Cl_2; gradient: 1 min 1% MeOH, 1-3.4% MeOH in 11.7 min, 1.8 min 3.4% MeOH; flow: 40 mL/min). The resulting material was further purified by preparative achiral SFC (column: CN-Diol, 250 x 30mm, 5µm. 60A, Princeton; eluent: MeOH/$scCO_2$; gradient: 1 min 7% MeOH,7-12% MeOH in 12 min, 12% to 50% MeOH, in 1 min, 1.5 min 50% MeOH; flow: 100 mL/min) to afford 16 mg of the title compound as a colorless solid. t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH 9:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm .06 - 1.13 (m, 2 H) 1.26 - 1.32 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 4.93 - 5.33 (m, 2 H) 6.53 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 8.46 (d, J=1.17 Hz, 1 H).

Example 160: 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one



Step 160.1: 4-bromo-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

4-Bromo-7-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine (63 g, 0.27 mol) [Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao Journal of Organic Chemistry (2002), 67(7), 2345-2347] was dissolved in acetonitrile/water (1:1, 1260 mL) and potassium iodide (36.84 g, 0.22 mol) was added. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature. Trimethylchlorosilane (52.7 mL, 0.41 mol) was added drop wise at room temperature. After completion of addition, the reaction mixture was heated to 70°C and stirred for 20 h. The completion of the reaction was monitored by TLC using DCM: MeOH (9.3:0.7) as a mobile phase. After completion of the reaction, organic solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was filtered out and washed with water (1000 mL), hexane (1000 mL) and dried in vacuum to afford pure 50 g of the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.40 (s, 3 H) 6.21 (dd, J=2.6, J=2.0, 1 H) 7.37 (t, J=2.8, 1 H) 11.18 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H).

Step 160.2: 4-bromo-6-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

Sodium hydride (49.3 mg, 1.233 mmol) was added to a stirred solution of 4-bromo-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one (Step 160.1) (200 mg, 0.881 mmol) in DMF (4 mL) at 0°C and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Benzenesulfonyl chloride (0.124 mL, 0.969 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C, diluted in EtOAc/water, and extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography on Combiflash Isco (eluent: EtOAc/hexane; gradient: 30-51% EtOAc in 11.1 min; flow: 30 mL/min) to afford 298 mg of the title compound as a colorless solid. t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 367.1/369.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (EtOAC/hexane 1:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.15 - 7.95 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 - 7.68 (m, 1 H), 7.65 - 7.57 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H).

Step 160.3: 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

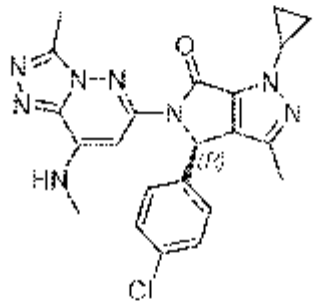
A mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 23.9) (100 mg, 0.348 mmol), 4-bromo-6-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-

c]pyridin-7(6H)-one (Step 160.2) (140 mg, 0.382 mmol), copper(I) iodide (66.2 mg, 0.348 mmol), K_3PO_4 (148 mg, 0.695 mmol), and N,N'-dimethylethylenediamine (0.056 mL, 0.521 mmol) in dioxane (3 mL) were stirred for 14 h at 100°C. The reaction mixture was diluted in CH_2Cl_2/water and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford 280 mg (31% purity) of the title compound as a yellow oil. t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 574.2.

Step 160.4: 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

A mixture of 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one (Step 160.3) (280 mg, 0.151 mmol) and potassium tert-butoxide (33.9 mg, 0.302 mmol) in dioxane (3 mL) was stirred for 1 h at 80°C, diluted in CH_2Cl_2/water and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography on Combiflash Isco (eluent: MeOH/DCM; gradient: 0% to 5% MeOH in 15.0 min; flow: 30 mL/min). The resulting product was further purified by preparative achiral SFC (column: silica, 250 x 30mm, 5µm, 60A, Princeton; eluent: MeOH/$scCO_2$; gradient: 1 min 18% MeOH,18-23% MeOH in 6 min, 23% to 50% MeOH, in 1 min, 1.5 min 50% MeOH; flow: 100 mL/min) and subsequent trituration in diethyl ether to afford 26 mg of the title compound as a yellow solid. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 434.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/MeOH 95:5); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 6H), 6.37 - 6.15 (m, 1H), 6.07 (s, 1H),3.95 - 3.66 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.39 - 0.83 (m, 4H).

Example 161: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



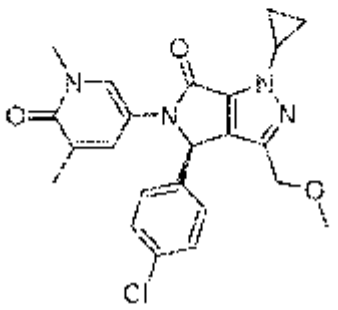
The title compound (38 mg, 34% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak ID 5 µm, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/CH_2Cl_2/EtOH 70:25:5; flow: 10 mL/min; detection UV: 275 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-

(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 113).

(R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 12.76 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak ID 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/CH_2Cl_2/EtOH 70:25:5; flow: 1 mL/min; detection UV: 275 nm).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 9.62 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak ID 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/CH_2Cl_2/EtOH 70:25:5; flow: 1 mL/min; detection UV: 275 nm).

Example 162: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

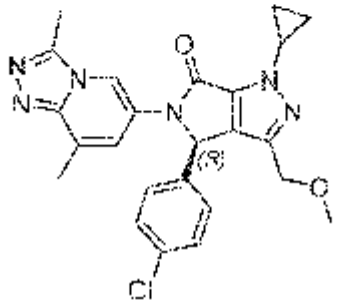


The title compound (32 mg, 42% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralcel OD-H 5 µm, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 80:20; flow: 10 mL/min; detection UV: 210 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 132).

(R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 7.51 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralcel OD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 60:40; flow: 1 mL/min; detection UV: 210 nm).

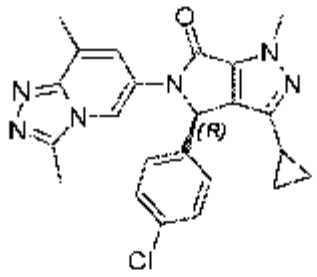
(S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 5.34 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralcel OD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 60:40; flow: 1 mL/min; detection UV: 210 nm).

Example 163: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound (134 mg, 39% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative SFC (system: Mg II preparative SFC; column: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/EtOH 60:40; flow: 50 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 129) and subsequent silica gel chromatography on Combiflash Isco (eluent: CH_2Cl_2/MeOH; gradient: 1.5-10% MeOH in 12.0 min, 3 min 10% MeOH; flow: 18 mL/min).
(R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 5.15 min (system: Thar analytical SFC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/EtOH+0.05%DEA 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).
(S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 2.87 min (system: Thar analytical SFC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/EtOH+0.05%DEA 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 164: (R)-4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



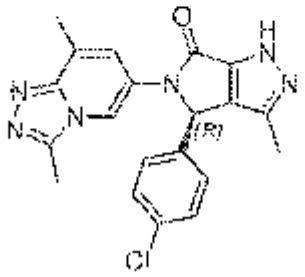
The title compound (26 mg, 34% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: VWR prep HPLC; column: Chiralpak AD-H 20 µm, 76.5 x 393 mm; mobile phase: heptane/EtOH 60:40; flow: 80 mL/min; detection UV: 240 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 129) followed by trituration in diethyl ether.

(R)-4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 8.80 min (system: Shmadzu HPLC; column: Chiralpak AD-H 5 µm, 4.6 x 250 mm; mobile phase: heptane/EtOH 50:50; flow: 0.8 mL/min; detection UV: 240 nm).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 5.48 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralcel OD-H 5 µm, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/iPrOH 60:40; flow: 1 mL/min; detection UV: 210 nm).

Example 165: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

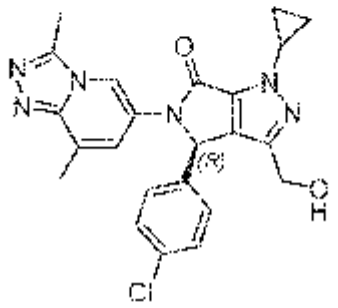


The title compound (133 mg, 44% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative SFC (system: Thar SFC200; column: Chiralpak OD-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/MeOH 70:30; flow: 120 g/min; detection UV: 265 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 129) and subsequent trituration in diethyl ether.

(R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 6.72 min (system: Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); column: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/MeOH+1% IPA 5-50%; flow: 4 mL/min; detection UV: DAD (200-350 nm)).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 3.59 min (system: Thar/Waters SFC Investigator MS (ZQ); column: Chiralpak OD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/MeOH+1% IPA 5-50%; flow: 4 mL/min; detection UV: DAD (200-350 nm)).

Example 166: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

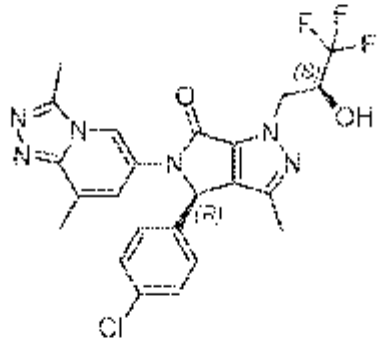


The title compound (48 mg, 37% yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative SFC (system: Mg II preparative SFC; column: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flow: 50 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 131) and subsequent trituration in diethyl ether.

(R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 4.33 min (system: Thar analytical SFC; column: Chiralpak AS-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/IPrOH+0.05%DEA 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

(S)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 2.91 min (system: Thar analytical SFC; column: Chiralpak AS-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH+0.05%DEA 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

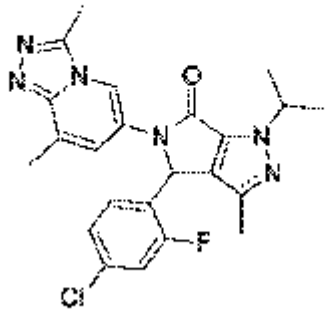
Example 167: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 68 using 5-(4-chlorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4-propionylpyrrolidine-2,3-dione (Step 70.1) and (S)-1,1,1-trifluoro-3-hydrazinylpropan-2-ol. The crude mixture of

diastereoisomers was separated by preparative achiral SFC (column NH_2, isocratic 10% for 18 min_total 22 min) and trituration in Hex/Et_2O (1:1) to provide the desired (*R,S*)-diastereoisomer. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.40 (dd, J=13.9, 8.9 Hz, 1 H) 4.55 (dd, J=13.9, 3.9 Hz, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.81 (d, J =6.4 Hz, 1 H) 7.20 - 7.48 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) and the (*S,S*)-diastereoisomer. t_R: 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H), 4.40 (m, 1 H) 4.55 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.79 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.32 -7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Example 168: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



Step 168.1: 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

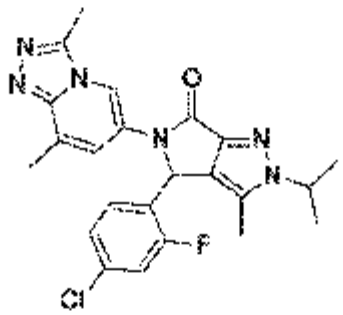
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 except using 2-fluoro,4-chloro benzaldehyde and 3.8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-amine (Step 67.4) as starting materials. t_R: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.01 - 7.17 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.01 Hz, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 8.67 (s, 1 H).

Step 168.2: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 168.1) as and isopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 16 mg of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 169) and 185 mg of the title compound t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 453.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 451.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.78 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53 (t, J = 6.2 Hz.

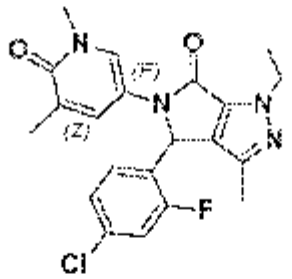
6H).

Example 169: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The preparation of the title compound is described in Example 168. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 452.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 170: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



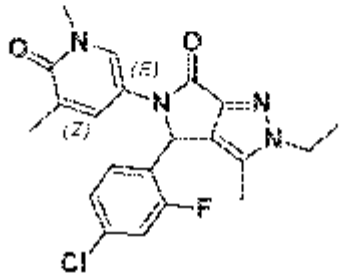
Step 170.1: 5-(3-acetyl-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one

The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 except using 2-fluoro,4-chloro benzaldehyde and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (step 20.2) as starting materials. t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 391.2$[M+H]^+$ / 389.2[M-H] (LC-MS 2).

Step 170.2: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

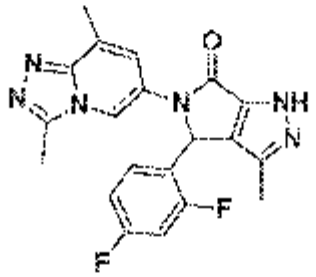
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(3-acetyl-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 170.1) and ethyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 18 mg of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 171) and 45 mg of the title compound t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 [M+H] (LC-MS 2).

Example 171: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The preparation of the title compound is described in Example 170. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 172: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



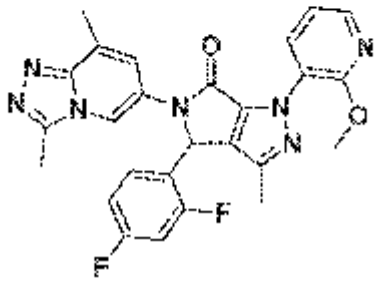
Step 172.1: 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 except using 2,4-difluoro benzaldehyde and 5-amino-1,3-dimethylpyridin-2-(1H)-one (step 20.2) as starting materials. t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 399.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)/397.2[M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; MeOH-*d4*) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.75- 6.93 (m, 2 H) 7.21 - 7.39 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H).

Step 172.2: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

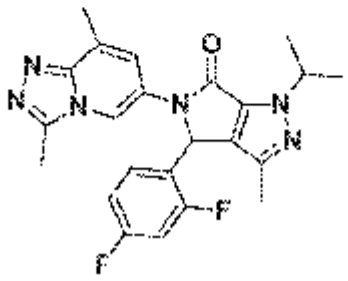
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 147.2 using 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (step 172.1) and hydrazine monohydrate as starting materials. Purification of the crude product by flash chromatography afforded 147 mg of the title compound t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

Example 173: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



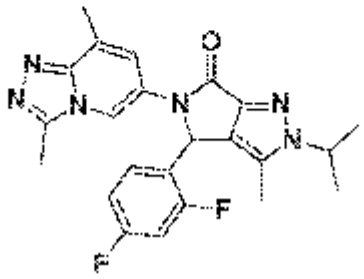
4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 172; 80 mg, 0.203 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (4.2 mL), 2-methoxy-3-pyridine boronic acid (62 mg, 0.402 mmol), pyridine (21 µL, 0.304 mmol) and $Cu(OAc)_2$ (73 mg, 0.406mmol) were added and the reaction mixture allowed to stir at rt for 4.5 d. It was diluted with CH_2Cl_2 and water. The phases were separated and the organic layer was dried (Na_2SO_4) filtered and concentrated. The resulting residue was purified by SFC (Thar 100; column: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradient: 18% B for 1 min, 18-23% B in 6 min, 23-50% B in 1 min, 50% B for 1 min, 50%-18% B in 1 min, 10% B for 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flow: 100 mL/min) afforded 8 mg of 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 193) and 10 mg of the title compound t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 [M+H]/500.3 [M-H] (LC-MS 2).

Example 174: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



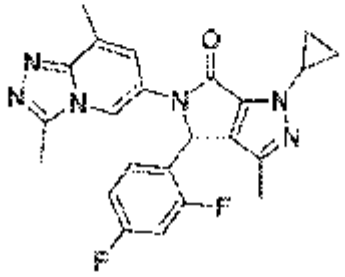
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 172.1) and isopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 12 mg of 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 175) and 104 mg of the title compound t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 [M+H] (LC-MS 2).

Example 175: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



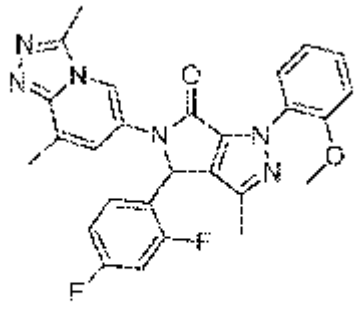
The preparation of the title compound is described in Example 174. t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 176: 1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



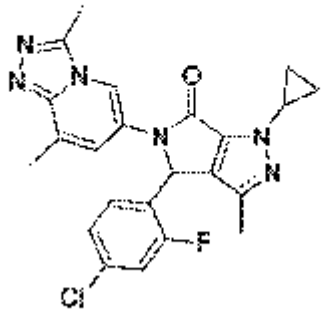
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 57.1 using 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 172.1) and cyclopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 138 mg of the title compound t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435.3 $[M+H]^+$/433.3 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 22.4, 11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H). 3.88 – 3.70 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.30 (d, J = 15.2 Hz, 4H).

Example 177: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



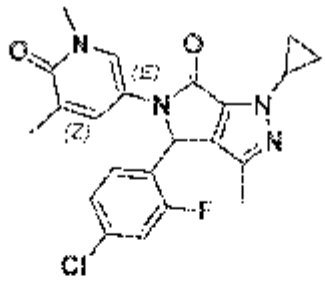
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 172.1) and 2-methoxy phenyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded the title compound as a white powder. t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501.4 [M+H]/499.3 [M-H] (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H),2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Example 178: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 168.1) as and cyclopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 208 mg of the title compound t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 451.3 [M+H]/449.3 [M-H]; (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

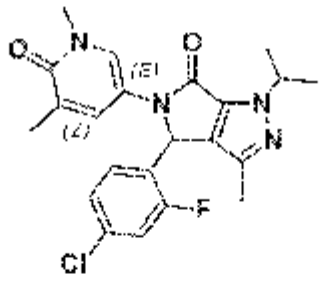
Example 179: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(3-acetyl-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-

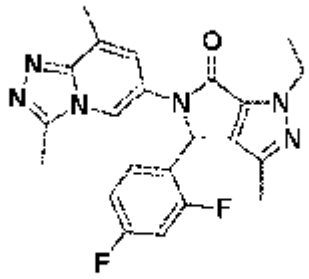
dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 170.1) and cyclopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 87 mg of the title compound t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427.2 $[M+H]^+$/425.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 180: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



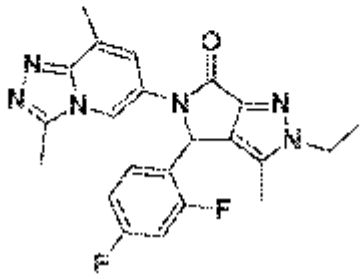
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 5-(3-acetyl-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (Step 170.1) and isopropyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 82 mg of the title compound t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 429.2 $[M+H]^+$/427.3 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 181: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



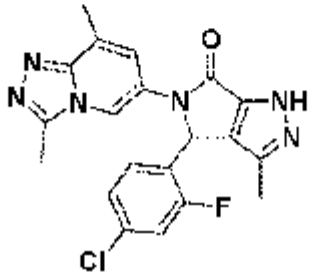
The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Example 57 using 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (step 172.1) and ethyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 34 mg of 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 182) and 34 mg of the title compound t_R: 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$, ESI-MS: 421.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =23.8, 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). 1.53 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

Example 182: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



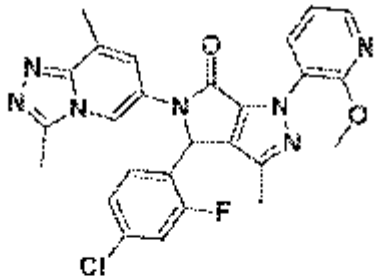
The preparation of the title compound is described in Example 181. t_R: 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 183: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 172.2 except for using 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 168.1) as a starting material. Purification of the crude material afforded the title compound as a yellow solid. t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411.3 $[M+H]^+$/ ESI-MS: 409.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

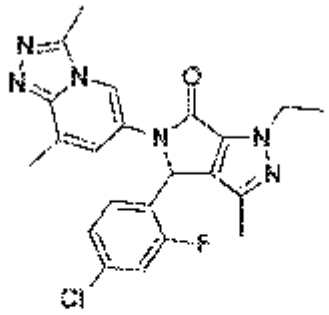
Example 184: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Step 172.3 except for using 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-

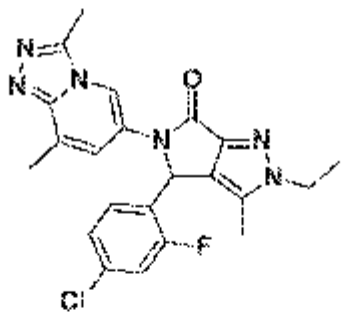
4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 183) as a starting material. Purification of the crude product afforded 7 mg of 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 194) and 9 mg of the title compound t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$, ESI-MS: 516.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Example 185: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



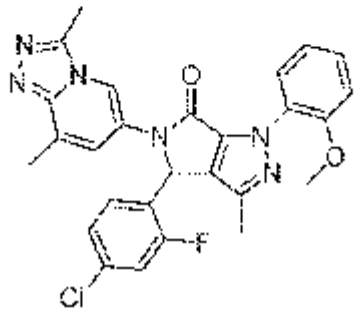
The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 57 except for using 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 168.1) and ethyl hydrazine as starting materials. Purification of the crude product afforded 34 mg of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one (Example 186) and 119 mg of the title compound t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$/437.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*) δ ppm 7.91 - 7.38 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.79 - 0.65 (m, 3H).

Example 186: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



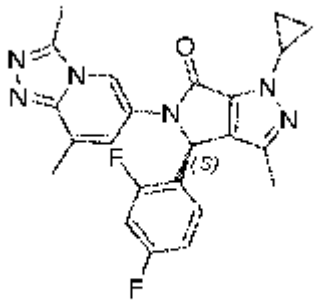
The preparation of the title compound is described in Example 185. t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 439.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 187: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described for Example 57 except for using 4-acetyl-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (Step 168.1) and 2-methoxy phenylhydrazine as starting materials. Purification of the crude material afforded the title compound as a yellow solid. t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517.2 $[M+H]^+$/515.2 $[M-H]^-$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Example 188: (S)-1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

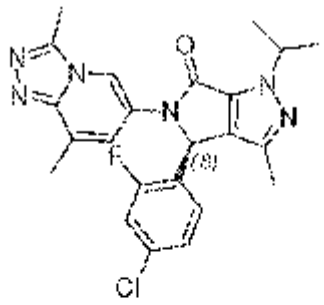


The title compound (54 mg, 44 % yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 10 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 176).

(S)-1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 10.47 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

(R)-1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 8.24 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 189: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

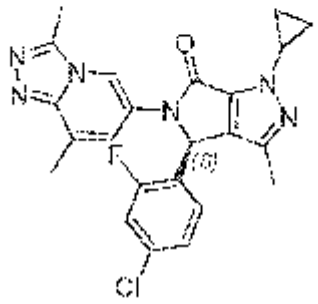


The title compound (65 mg, 43 % yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: MGII preparative SFC; column: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 75:25; flow: 50 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 168).

(S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 3.68 min (system: Thar analytical SFC system; column: Pheno Lux Cellulose-2, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

(R)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 6.01 min (system: Thar analytical SFC system; column: Pheno Lux Cellulose-2, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 190: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

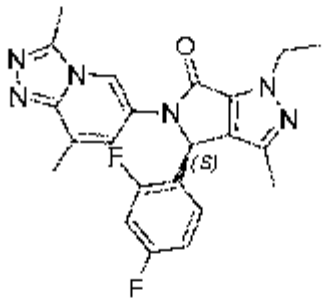


The title compound (82 mg, 43 % yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: MGII preparative SFC; column: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 65:35; flow: 50 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 178).

(S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one, t_R: 7.6 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 60:20:20; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

(R)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one, t_R: 5.01 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 191: (S)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



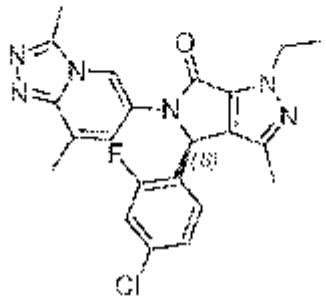
The title compound (34 mg, 48 % yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: Gilson PLC 2020; column: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; mobile phase: heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 12 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 181).

(S)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 8.95 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

(R)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 6.40 min (system: Agilent HPLC; column: Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm; mobile phase: n-heptane/EtOH/MeOH 80:10:10; flow: 1 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 192: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

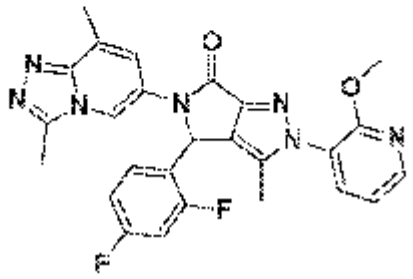


The title compound (52 mg, 47 % yield) was obtained enantiomerically pure (>99% ee) after chiral preparative chromatography (system: MGII preparative SFC; column: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 60:40; flow: 50 mL/min; temperature: 38°C; detection UV: 220 nm) of the racemic mixture of 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Example 185).

(S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 3.07 min (system: Thar analytical SFC system; column: Chiral Pak AD-3, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

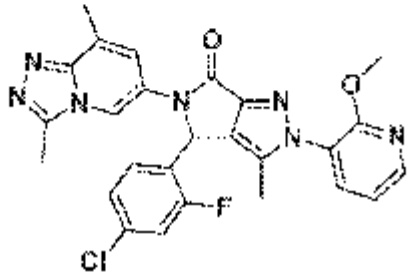
(R)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one. t_R: 2.24 min (system: Thar analytical SFC system; column: Chiral Pak AD-3, 4.6 x 250 mm; mobile phase: $scCO_2$/iPrOH 70:30; flow: 2.4 mL/min; temperature: 35°C; detection UV: 220 nm).

Example 193: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



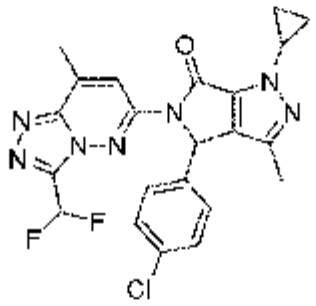
The preparation of the title compound is described in Example 173. t_R: 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 194: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The preparation of the title compound is described in Example 183. t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Example 195: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one



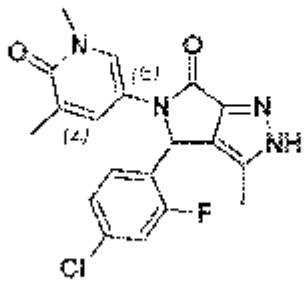
Step 195.1: 6-chloro-3-hydrazinyl-4-methylpyridazine 3,6-Dichloro-4-methylpyridazine (Combi-Blocks) (60 g, 361 mmol) was dissolved in hydrazine monohydrate (Aldrich) (335 mL, 5411 mmol) and the solution was stirred at 80 °C for 1 h, forming a white precipitate. The reaction mixture is dilutes with water and the precipitated products isolated by filtration. The solid crude product is suspended in EtOH and left in an ultra sound bath for 1 h. The desired product (22.4

g) was obtained after filtration and drying under vacuum as a beige solid. t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 160.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s,2 H) 2.05 (s, 3 H).

Step 195.2: 6-chloro-3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine To a beige suspension of 6-chloro-3-hydrazinyl-4-methylpyridazine (step 195.1) (22.44 g, 127 mmol) in dioxane (250 mL) was added difluoroacetic acid (Aldrich) (9.40 mL, 146 mmol) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 min, then heated-up to 120 °C for 2.5 hr. With heating the suspension turned into a red-orange solution. The reaction mixture was cooled to rt. Et_2O (80 mL) was added and the suspension was stirred for 2 hours at 0°C. Precipitated solids were isolated by filtration, suspended in hexanes and filtered again. After repeated washings with hexanes the tiltle compound was obtained as an orange solid.
t_R: 0.72 min (LC-MS 2); ESI-MS: 219.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6)* δ ppm 7.66 (t, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 2.71 (s, 3H) 2.51 (s, 3H).

Step 195.3: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one
4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one (Step 23.9) (200 mg, 0.695 mmol), 6-chloro-3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (Step 195.2) (190 mg, 0.869 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (Aldrich) (63.6 mg, 0.070 mmol), Xanthpos (Aldrich) (97 mg, 0.167 mmol) and cesium carbonate (Fluka) (453 mg, 1.390 mmol) were dissolved in dioxane (3.5 mL) under argon. The black solution was stirred at 100 °C for 5.5 h. The reaction mixture is quenched with 10 mL of $NaHCO_3$. EtOAc was added and the organic layer separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. Combined extracts were dried and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (ISCO flashmaster system; column 40 g. Solvent A : hexane; solvent B : EtOAc. Gradient (%B) : 0 % for 2 min, 0-25 % for 13 min, 25 % for 5 min, 25-50 % for 15 min, 50 % for 10 min ; Flow 40 mL/min. Detection : 254 nm, 280 nm). Fractions containing product were collected, concentrated and dried under vaccum. The resulting product was then submitted to preparative HPLC (column : Waters Sunfire C18, 5 um, 30x100 mm; solvent A: Water + 0.1% TFA; solvent B: acetonitrile + 0.1% TFA. Gradient (%B): 50-70% in 16 minutes; Flow 50 mL per min. Fractions containing product are collected, evaporated and dried under vaccum to afford the title compound as a white solid. t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 470.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ ppm 1.10 - 1.21 (m, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H) 1.99 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.86 (tt, J=7.24, 3.70 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.24 - 7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

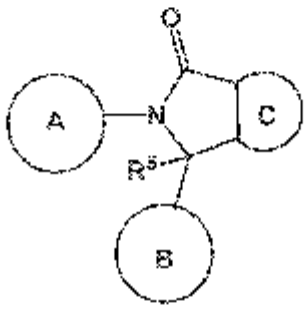
Example 196: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one



The title compound was prepared in analogy to the procedure described in Step 147.2 using 4-acetyl-5-(2,4-difluorophenyl)-1-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (step 170.1) and hydrazine monohydrate as starting materials. The resulting residue was purified by SFC (Thar 100; column: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradient: 15% B for 1 min, 15-20% B in 6 min, 20-50% B in 1 min, 50% B for 1.5 min, 50%-15% B in 1 min, 15% B for 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flow: 100 mL/min) to afford 147 mg of the title compound t_R: 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M-H] (LC-MS 2).

CLAIMS

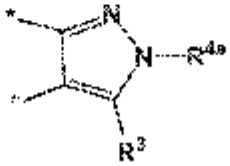
1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



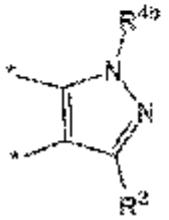
(I)

wherein

ring C is selected from

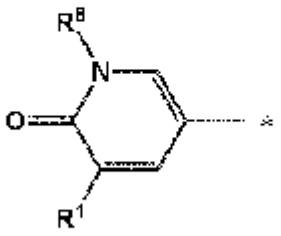


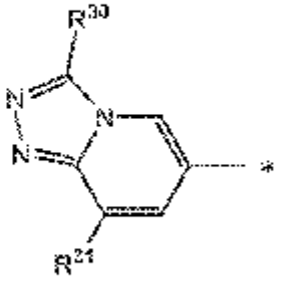
i. and

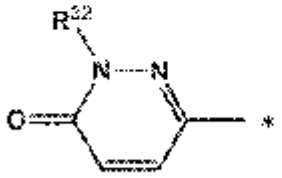


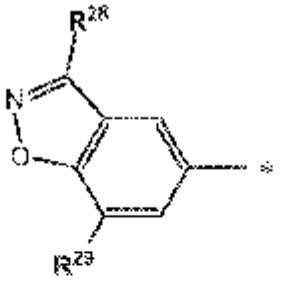
ii. ;

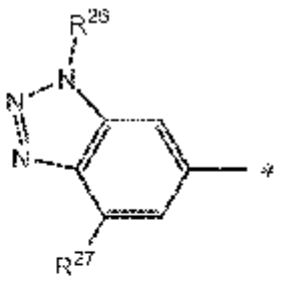
A is selected from

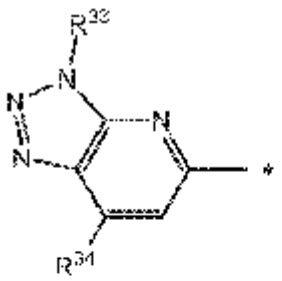


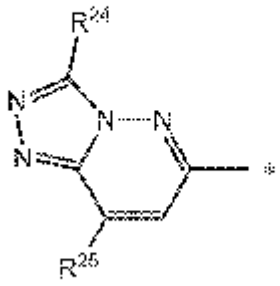
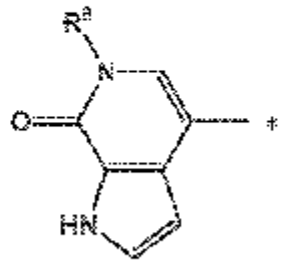






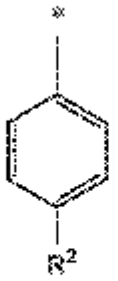
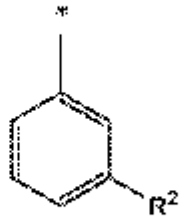
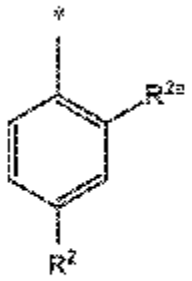




and ;

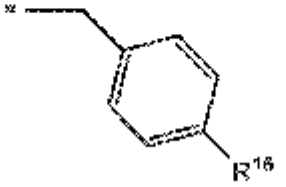
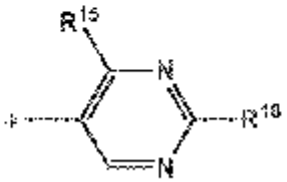
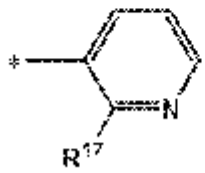
B is selected from

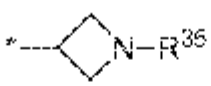
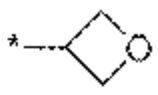
, and ;

R^5 is selected from H, methyl, ethyl, $-CH_2F$, -CF3, isopropyl, -OH, ethoxy, methoxy, cyclopropyl, $-CH_2OCH_3$ and $-CH_2OH$;

R^{4a} is selected from H, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, -C(O)-$NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$,

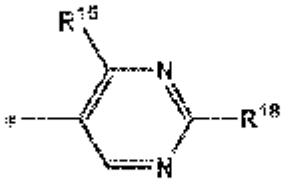
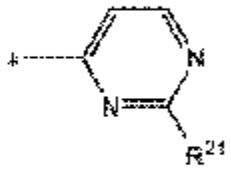
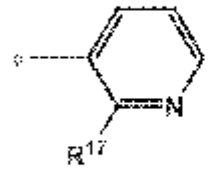
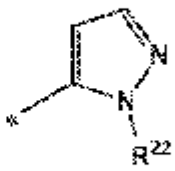
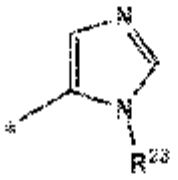
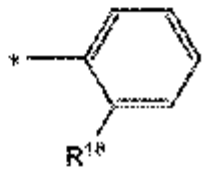
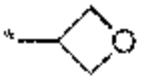
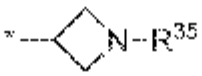




, , ,

and ;

R^{4b} is selected from H, (C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-CF_3$, $-(CH_2)-CH(OH)-CF_3$, -C(O)-$NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$,

and ;

R^5 is H;

R^1 is selected from H, methyl, chloro and fluoro;

R^2 is selected from bromo, chloro, fluoro, -O-CF_3 and -CF_3;

R^{2a} is fluoro;

R^6 is methyl;

R^{15}, R^{16}, R^{18} and R^{21} are all methoxy;

R^{17} is methyl or methoxy;

R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{32} and R^{33} are all methyl;

R^{24} is methyl or –CHF_2;

R^{25} is methyl or -NR^9R^{10};

R^{29} is H or methyl;

R^{31} is H, methyl or methoxy;

R^{34} is H or methyl;

R^9 is H or methyl;

R^{10} is H, methyl or -C(O)-(C_1-C_3)alkyl;

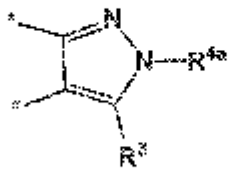
R^{35} is H, methyl, -C(O)CH_3 or -C(O)OCH_2CH_3;

and

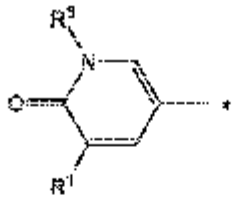
* indicates the point of attachment to the remainder of the molecule;

with the proviso that

when ring C is i:

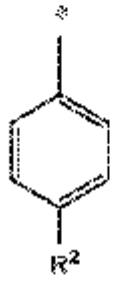


A is:



R^1 is selected from methyl, chloro and fluoro,

B is:

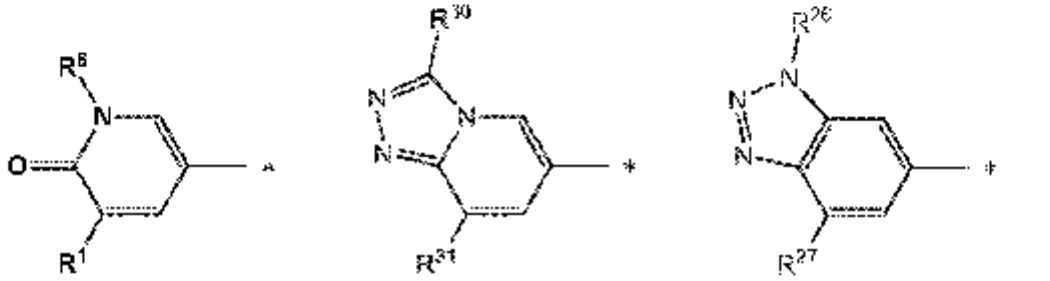


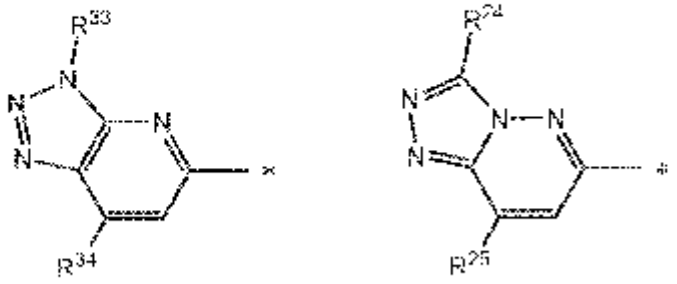
R^2 is chloro, fluoro or -CF_3,

and the remaining substituents are as defined herein,

then R^3 is selected from H, methyl, ethyl, -CH_2F, -CF_3, -OH, ethoxy , methoxy, -CH_2OCH_3 and -CH_2OH.

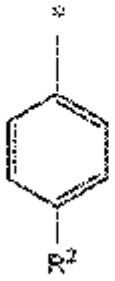
2. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein A is selected from





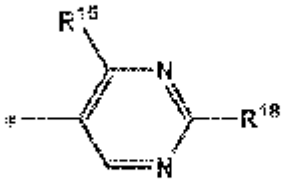
and

3. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or claim 2, wherein B is

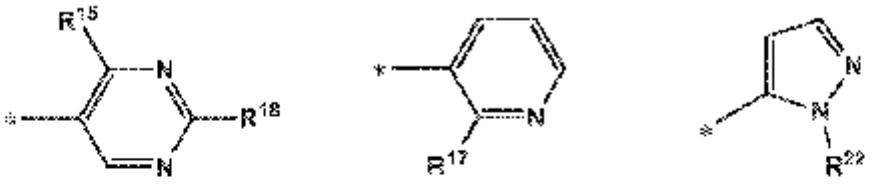


4. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1, 2 and 3, wherein R^3 is selected from methyl, ethyl, isopropyl and methoxy, or is selected from H, methyl, ethyl, $-CF_3$, -OH, ethoxy and methoxy.

5. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1, 2, 3 and 4, wherein R^{4a} is selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl and



6. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1, 2, 3 and 4, wherein R^{4b} is selected from ethyl, isopropyl, cyclopropyl, -$(CH_2)_2$-OH, -$(CH_2)_2$-O-CH_3,

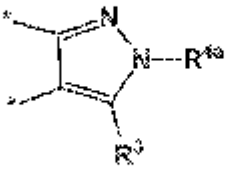


and .

7. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 6, wherein R^1 is methyl or chloro.

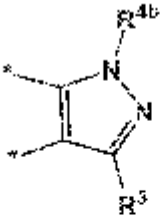
8. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 7, wherein R^2 is chloro.

9. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 8, wherein ring C is i:



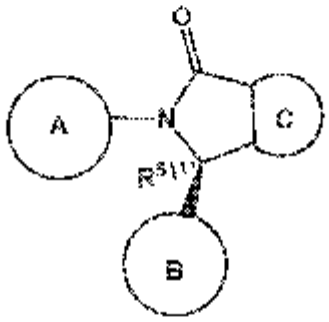
.

10. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 8, wherein ring C is ii:



.

11. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10, wherein the stereochemistry is as shown in formula (Ia):



(Ia).

12. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, selected from:

Example 1: 4-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 2: 4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 3: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 4: 4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 5: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 6: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 7: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 9: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 10: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 11: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 13: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 14: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 16: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 17: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 19: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 20: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 21: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 23: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 24: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 25: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 26: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 27: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 28: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 30: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 31: 4-(4-chlorophenyl)-5-(5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 32: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 33: 4-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-5-(3-methylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 34: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 35: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 36: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 37: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 38: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 39: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 40: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 41: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 42: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 43: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 44: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 45: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 46: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 47: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 49: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 51: (R)-5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 52: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 53: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 54: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-isopropyl-5-(3-methylbenzo-[d]isoxazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 55: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 56: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 57: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 58: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 59: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 60: 4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 62: (R)-4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]-isoxazol-5-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 63: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 64: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 65: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 66: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 67: 4-(4-chlorophenyl)-2-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-isopropyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 68: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 69: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 70: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 71: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 72: 5-(5-chloro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 73: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 74: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 76: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 77: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methoxy-2-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 78: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 79: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 80: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-yl)-3-ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 81: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 82: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(2-methylpyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 83: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 84: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 85: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,4-dimethyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 86: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 87: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 88: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-2-(2-methoxyethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 89: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 90: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 91: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 92: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 93: 4-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 94: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 95: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 96: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 97: 1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 98: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 100: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 101: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 102: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 104: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 105: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 107: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-ethyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 108: 4-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-5-(8-methoxy-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 109: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 110: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,7-dimethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 111: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 112: tert-butyl (6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]-pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)(methyl)carbamate

Example 113: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 114: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 115: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 116: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 117: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 119: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 120: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 122: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 125: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 126: N-(6-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-(1H,4H,6H)-yl)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl)acetamide

Example 128: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 129: 4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 130: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 131: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 132: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-oneExample 133: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 134: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 135: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 136: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 137: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(oxetan-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 138: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 139: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 140: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 141: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 142: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 143: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 144: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 145: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 146: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,3-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 147: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 148: 4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-ethyl-N,N-dimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 149: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxamide

Example 150: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-N,N,3-trimethyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-2(4H)-carboxamide

Example 151: 1-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 152: 2-(azetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 153: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 154: 1-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 155: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

Example 156: Ethyl 3-(4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-1(4H)-yl)azetidine-1-carboxylate

Example 157: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 158: 4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-2-(1-methylazetidin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 159: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(fluoromethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 160: 4-(4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H,4H,6H)-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7(6H)-one

Example 161: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-3-methyl-5-(3-methyl-8-(methylamino)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 162: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 163: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 164: (R)-4-(4-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 165: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 166: (R)-4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-(hydroxymethyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 167: (R)-4-(4-chlorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 168: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 169: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 170: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 171: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 172: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 173: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 174: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 175: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 176: 1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 177: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 178: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 179: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 180: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 181: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 182: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 183: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 184: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 185: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 186: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 187: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 188: (S)-1-cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 189: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-isopropyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 190: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 191: (S)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 192: (S)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-1-ethyl-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

Example 193: 4-(2,4-difluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 194: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(3,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-2-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one

Example 195: 4-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropyl-5-(3-(difluoromethyl)-8-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1H)-one

and

Example 196: 4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(1,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-methyl-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-one .

13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

14. A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more therapeutically active agents, in particular anticancer agents.

15. A method of modulating BET protein activity in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A method of treating cancer, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

18. A compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

19. Use of a compound according to any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/061717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4162 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2013/080141 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 6 June 2013 (2013-06-06) claim 1	1-19
A	PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL: "Selective inhibition of BET bromodomains", NATURE: INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE, NATURE PUBLISHING GROUP, UNITED KINGDOM, vol. 468, 23 December 2010 (2010-12-23), pages 1067-1073, XP007919792, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE09504 cited in the application page 1068; compound JQ1	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 July 2014	28/07/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/061717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013080141 A1	06-06-2013	NONE	

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

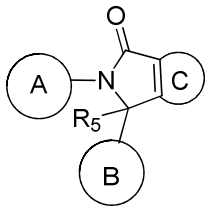
5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Resumen

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

un método para fabricar los compuesto de la invención, y sus usos terapéuticos. La presente invención además proporciona una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.