



No. 13-205178- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:37:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE 6,7-DIHIDROPIRAZOLO[1,5- α]PIRAZIN-4-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/04**

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

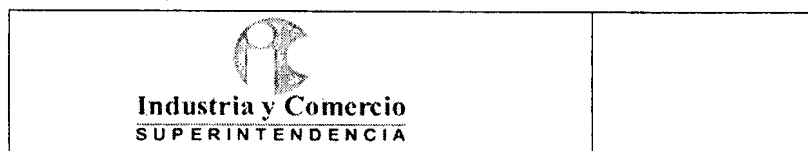
DOMICILIO **BEERSE, BÉLGICA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

26 AGO 2013

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205178- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:37:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/053455	Fecha 29/02/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/117027 A1	Fecha 07/09/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE 6,7-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-4-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4.	JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Beerse	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Bélgica
PAÍS DE RESIDENCIA		Bélgica	
7	(72) INVENTOR (ES)		
APELLIDOS			NOMBRES NACIONALIDAD
1. TRABANCO-SUÁREZ			Andrés, Avelino España
2. GIJSEN			Henricus, Jacobus, Maria Países Bajos
3. VAN GOOL			Michiel, Luc, Maria Bélgica
4. VEGA RAMIRO			Juan, Antonio España
5. DELGADO-JIMÉNEZ			Francisca España
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
España		Toledo	1. c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo, España.
Bélgica		Beerse	2. c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
España		Toledo	3. c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo, España.
España		Toledo	4. c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo, España.
España		Toledo	5. c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007 Toledo, España.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74)	☒ REPRESENTANTE	☒ APODERADO
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11156463.9	11/03/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ 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 resolución 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	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0070136	Fecha 15/07/2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 105		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:8		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

• VER ANEXO CD

•

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0070136	
				Bogotá D.C., Julio 15 de 2013 - 11:44:39	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292894	15/07/2013	12.416.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNIDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00	
				\$500.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 13-205178- -00000-0000 Fecha: 2013-08-29 15:37:09 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 4					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Julio 15 de 2013 - 11:44:43					



No. 13-205178- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:37:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

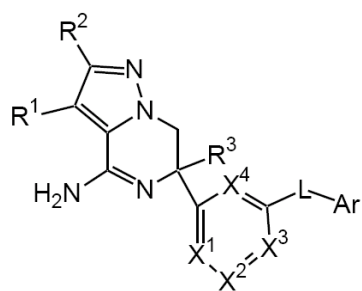
(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

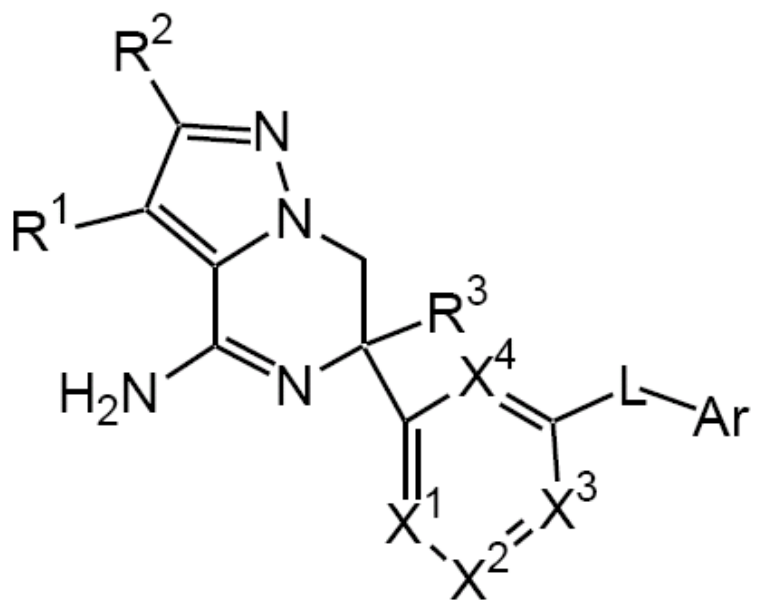
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

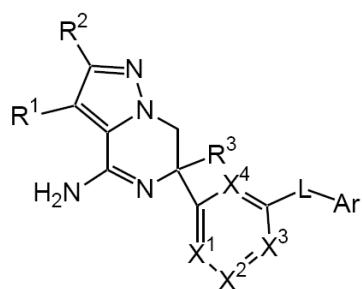
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



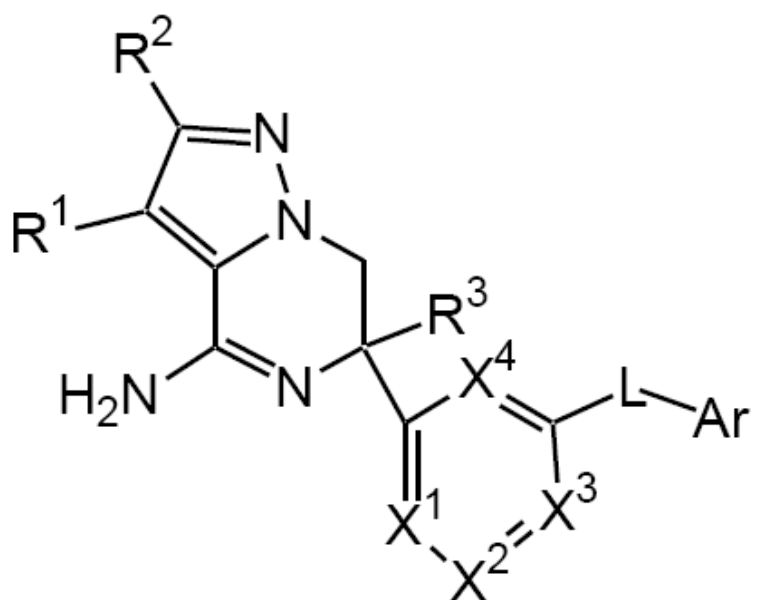
I



I



I



I

DERIVADOS DE 6,7-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-4-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina novedosos como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

SECTOR: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos, los cuales son inhibidores de beta-secretasa y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras.

DERIVADOS DE 6,7-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-4-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

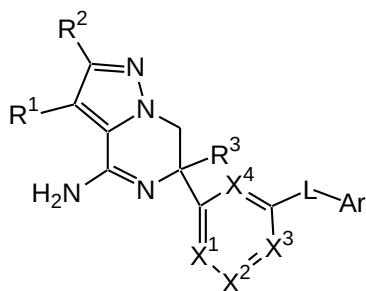
La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los pacientes con EA padecen deficiencias cognitivas y pérdidas de memoria, así como también problemas conductuales tales como la ansiedad. Más del 90% de las personas que padecen EA presentan una forma esporádica del trastorno mientras que menos del 10% de los casos son hereditarios o familiares. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas con una edad de 65 años padecen EA mientras que con 85 años, 1 de cada 2 individuos padecen EA. La esperanza de vida media desde el diagnóstico inicial es de 7-10 años, y los pacientes con EA requieren asistencia continua ya sea en una residencia con asistencia especializada, lo cual tiene un costo muy elevado, o por miembros de la familia. Debido a que cada vez hay más ancianos en la población, la EA es cada vez un problema médico más importante. Las terapias disponibles en la actualidad para la EA simplemente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas, así como también ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los

problemas conductuales asociados con esta enfermedad.

Las características patológicas distintivas en el cerebro de los pacientes con EA son ovillos neurofibrilares que se genera por hiperfosforilación de la proteína tau y placas amiloides que se forman por agregación del péptido beta-amiloide 1-42 (Abeta 1-42). El Abeta 1-42 forma oligómeros y después fibrillas y, en último lugar, placas amiloides. Se cree que los oligómeros y las fibrillas son especialmente neurotóxicos y pueden provocar la mayor parte del daño neurológico asociado con la EA. Los agentes que previenen la formación de Abeta 1-42 presentan el potencial de ser agentes modificadores de la enfermedad para tratar la EA. El Abeta 1-42 se genera a partir de la proteína precursora de amiloide (APP), constituida por 770 aminoácidos. El extremo *N*-terminal de Abeta 1-42 es escindido por la beta-secretasa (BACE), y a continuación la gamma-secretasa escinde el extremo C-terminal. Además de Abeta 1-42, la gamma-secretasa también libera Abeta 1-40 que es el producto de escisión predominante así como también Abeta 1-38 y Abeta 1-43. Estas formas de Abeta también se pueden agregar para formar oligómeros y fibrillas. Por lo tanto, cabría esperar que los inhibidores de BACE prevengan la formación de Abeta 1-42 así como también Abeta 1-40, Abeta 1-38 y Abeta 1-43, y podrían ser agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de la EA.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₃, mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃) o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₃,

cicloalquilo C₃₋₆, mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃), homoarilo y heteroarilo;

X¹, X², X³, X⁴ son independientemente C(R⁴) o N, siempre que no más de dos de ellos representen N; cada R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃), ciano, alquiloxi C₁₋₃, mono- y polihalo(alquiloxi C₁₋₃);

L es un enlace o -N(R⁵)CO-, donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃), mono- y polihalo(alquiloxi C₁₋₃);

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃), mono- y polihalo(alquiloxi C₁₋₃); o

una sal de adición o un solvato de este.

Una composición farmacéutica que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente es ilustrativa de la invención. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Como ilustración de la invención se encuentra un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezcla cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Como ejemplo de la invención se encuentran métodos para tratar un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Como ejemplo adicional de la invención se encuentran métodos para inhibir la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que

lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Un ejemplo de la invención es un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para utilizar en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con el accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y (i) demencia asociada con beta-amiloides, en un sujeto que lo necesite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (conocida también la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2), y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve o la demencia, más preferentemente la enfermedad de Alzheimer.

En una realización de la presente invención, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^4)$ donde cada R^4 se selecciona entre hidrógeno y halo;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, donde R^5 es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} y polihalo(alquilo C_{1-3});

heteroarilo se seleccionan el grupo constituido por piridilo, pirimidilo y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} y polihalo(alquilo C_{1-3}); o

una sal de adición o un solvato de este.

En otra realización de la presente invención, R^1 y R^2 son hidrógeno;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son CH;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, donde R^5 es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo sustituido con cloro;

heteroarilo se seleccionan el grupo constituido por piridilo y pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, metilo y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de este.

En otra realización, el átomo de carbono sustituido con R^3 tiene la configuración *R*.

DEFINICIONES

“Halo” debe denotar fluoro, cloro y bromo; “alquilo C_{1-3} ” debe denotar un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; “alquilo C_{1-3} ” debe denotar un radical éter donde el alquilo C_{1-3} es como se ha definido anteriormente; “mono- y polihalo(alquilo C_{1-3})” debe denotar alquilo C_{1-3} como se ha definido

anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o, cuando sea posible, más átomos halógenos como los definidos anteriormente; “mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃)” debe denotar un radical éter donde el mono- y polihalo(alquilo C₁₋₃) es como se ha definido anteriormente; “cicloalquilo C₃₋₆” debe denotar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; “cicloalcanodiilo C₃₋₆” debe denotar un radical bivalente tal como ciclopropanodiilo, ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo y ciclohexanodiilo.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, que es lo que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado.

Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluya las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros de este.

Las expresiones “estereoisómeros” o “formas estereoquímicamente isométricas” se utilizan de forma indistinta anteriormente y en lo sucesivo en la presente.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro no superponibles. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es

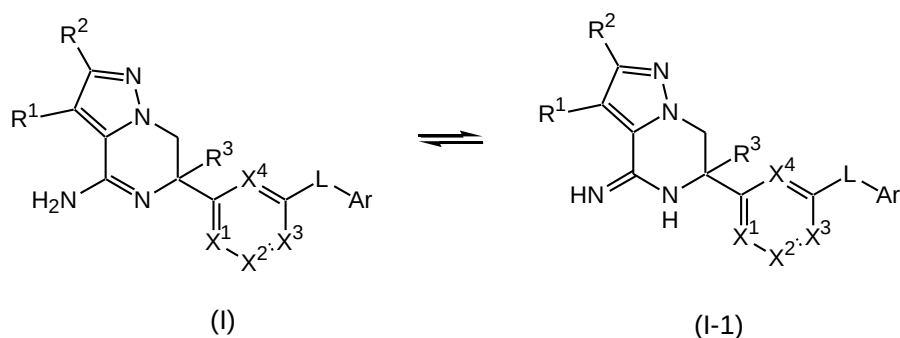
un racemato o mezcla racémica.

Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar la luz polarizada plana.

Cuando se identifica un estereoisómeros específico, esto quiere decir dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, incluso más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto quiere decir que el compuesto esta sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto quiere decir que el compuesto esta sustancialmente exento del isómero *trans*.

Los compuestos de fórmula (I) coexisten en un equilibrio dinámico con los tautómeros de fórmula (I-1).



Es más, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que queden incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos queden incluidos dentro del alcance de esta invención.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la presente invención contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido *L*-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4- acetamidobenzoico, ácido (+)-

camfórico, ácido camforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service. Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indiquen de forma explícita en la fórmula anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con una

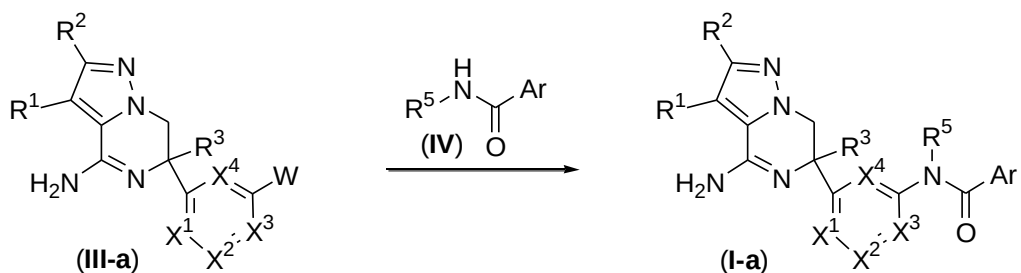
fuente de amoníaco adecuada tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, de acuerdo con el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, agua o metanol, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, a 60-90 °C, por ejemplo, durante 4-100 horas. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 1

Procedimiento experimental 2

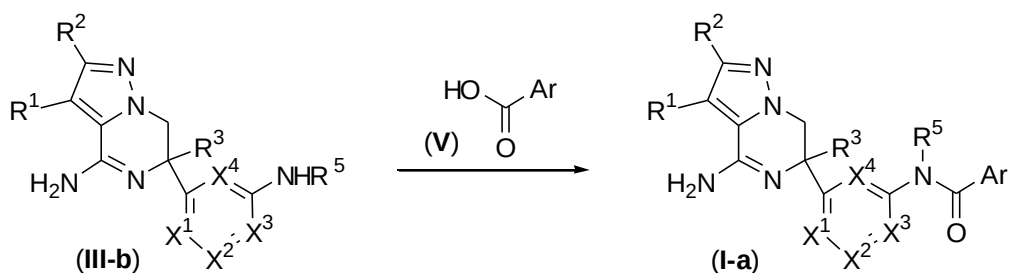
Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a), donde L es -N(R⁵)CO-, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (2), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₃PO₄, un catalizador de cobre tal como, por ejemplo, CuI, y una diamina tal como, por ejemplo, (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 180 °C, por ejemplo, durante 135 min con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo.



Esquema de reacción 2

Procedimiento experimental 3

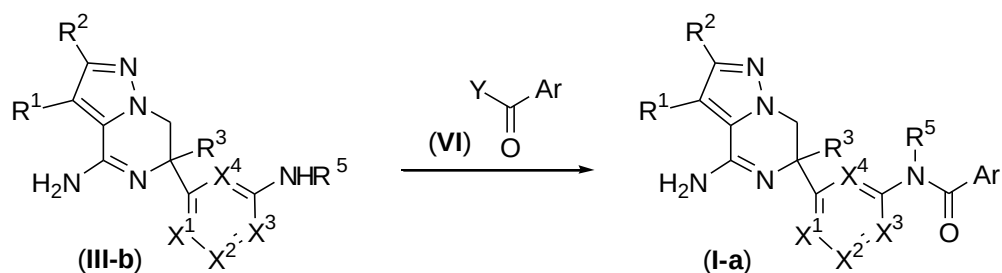
Además, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-b) con un compuesto intermedio de fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (3), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 3

Procedimiento experimental 4

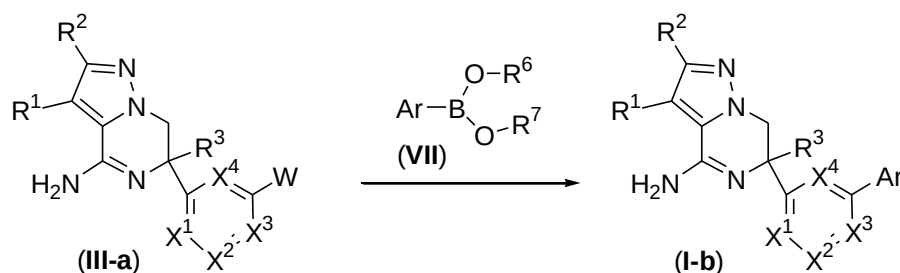
Además, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-b) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción (4), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la fórmula (I) e Y es halo.



Esquema de reacción 4

Procedimiento experimental 5

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-b), donde L es un enlace, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III-a) con un intermedio de fórmula (VII) de acuerdo con el esquema de reacción (5), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un complejo de Pd como catalizador tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 20 horas, o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 °C durante 10-30 min con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo. R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden juntar para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

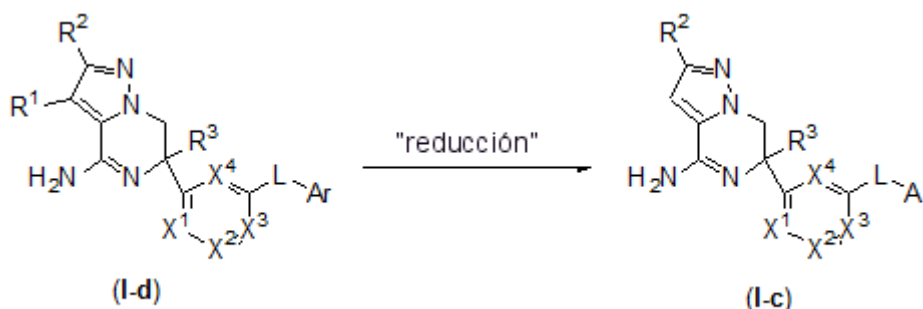


Esquema de reacción 5

Procedimiento experimental 6

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-c), donde R¹ es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos

finales de fórmula (I-d), donde R^1 se selecciona del grupo constituido por cloro, bromo y yodo, mediante procedimientos de reducción conocidos en la técnica de acuerdo con el esquema de reacción (6). Por ejemplo, dicha reducción se puede llevar a cabo agitando los reactivos en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney y catalizadores similares. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes, p. ej., metanol, etanol y similares, ésteres, p. ej., acetato de etilo y similares. Para incrementar la velocidad de dicha reacción de reducción puede ser conveniente elevar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. La hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción se puede evitar añadiendo un veneno catalítico tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 6

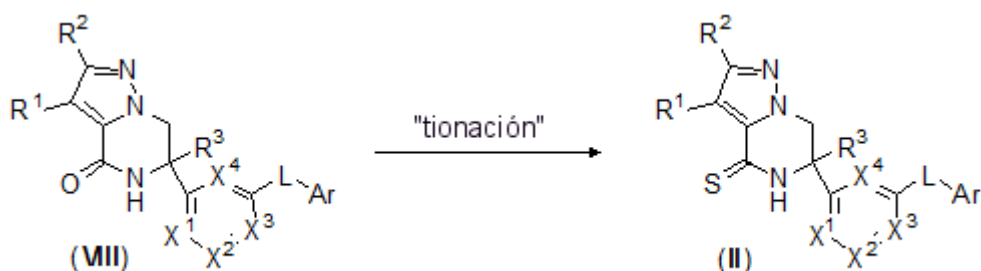
Muchos de los intermedios y materiales de partida de las preparaciones anteriores son compuestos conocidos que se pueden preparar de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica para preparar dichos compuestos o compuestos similares, y algunos intermedios son nuevos. A continuación se describirán en la presente varios de estos métodos de preparación más detalladamente.

B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 7

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VIII) con un reactivo donante de azufre adecuado para la síntesis de tioamidas tal como, por

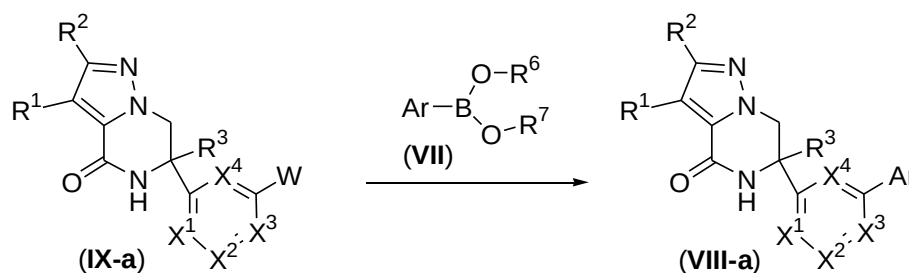
ejemplo, pentasulfito de fósforo o 2,4-disulfuro de [2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson], de acuerdo con el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 100 °C, por ejemplo, durante 5 horas. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 7

Procedimiento experimental 8

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (VIII-a), donde L es un enlace, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-a) con un intermedio de fórmula (VII) de acuerdo con el esquema de reacción (8), una reacción que se lleva a cabo en una mezcla adecuada de disolventes inertes tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na₂CO₃ acuoso, un complejo de Pd como catalizador tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 20 horas, o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 °C, por ejemplo, durante 15-30 min con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo. R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden juntar para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula –CH₂CH₂–, –CH₂CH₂CH₂– o –C(CH₃)₂C(CH₃)₂–.

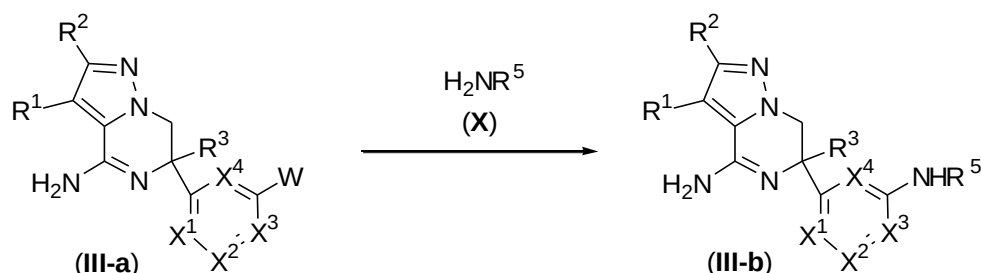


Esquema de reacción 8

Procedimiento experimental 9

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (III-b) se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (III-a) mediante procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica de acuerdo con el esquema de reacción (9). Dicho acoplamiento se puede llevar a cabo por tratamiento de los compuestos intermedios de fórmula (III-a) con un intermedio de fórmula (X) en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol, o mezclas de disolventes inertes tales como, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K_3PO_4 o Cs_2CO_3 acuoso, un complejo de Pd como catalizador tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o diacetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio [DAPCy] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo, durante 20 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo, durante 10 minutos con irradiación de microondas. En el esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y W es halo. R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} . Como alternativa, cuando R^5 es hidrógeno, los intermedios de fórmula (III-b) se pueden obtener además mediante una síntesis de dos pasos. En primer lugar, se puede realizar un acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig, en las condiciones con las que estará familiarizado un experto en la técnica, entre el intermedio (III-a) y una imina estable tal como una imina benzofenónica. En el segundo paso, el intermedio (III-b) se puede obtener como una amina primaria tratando el producto acoplado, disuelto en un disolvente adecuado, tal como isopropanol, con un ácido tal como, por ejemplo,

ácido clorhídrico, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas.

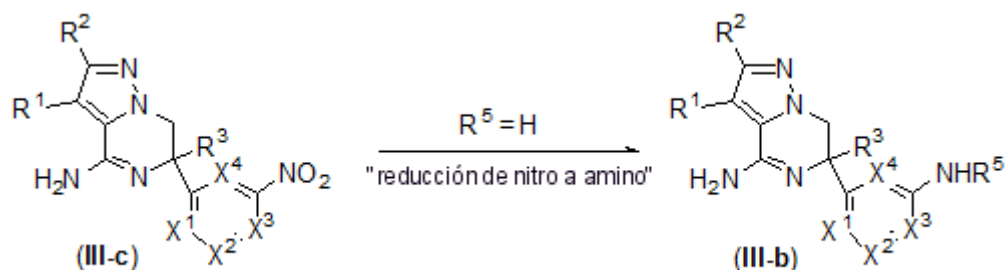


Esquema de reacción 9

Procedimiento experimental 10

Además, los intermedios de acuerdo con la fórmula (III-b), donde R^5 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los correspondientes intermedios de fórmula (III-c) mediante procedimientos de reducción de nitro a amino conocidos en la técnica de acuerdo con el esquema de reacción (10). Por ejemplo, dicha reducción se puede realizar convenientemente en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño, zinc o hierro, en un disolvente inerte adecuado tal como etanol o mezclas de etanol/ácido acético o metanol/solución acuosa de cloruro de amonio, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente comprendida entre 70 °C y 100 °C, durante un periodo de tiempo determinado para asegurarse de que la reacción llegue a su fin. El experto en la técnica apreciará que, en el caso en que R^1 y/o R^2 del intermedio (III-c) sea un halógeno seleccionando del grupo constituido por cloro, bromo y yodo, y esto no se desee en el compuesto final, en las condiciones descritas anteriormente también puede tener lugar un proceso de protonación-adición oxidativa para obtener el intermedio (III-b), donde R^1 y/o R^2 es hidrógeno. Como alternativa, dicha reducción se puede llevar a cabo agitando los reactivos en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney y catalizadores similares. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes, p. ej., metanol, etanol y similares, ésteres, p. ej., acetato de etilo y similares. Para incrementar la velocidad de dicha reacción de reducción puede ser conveniente elevar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. La hidrogenación

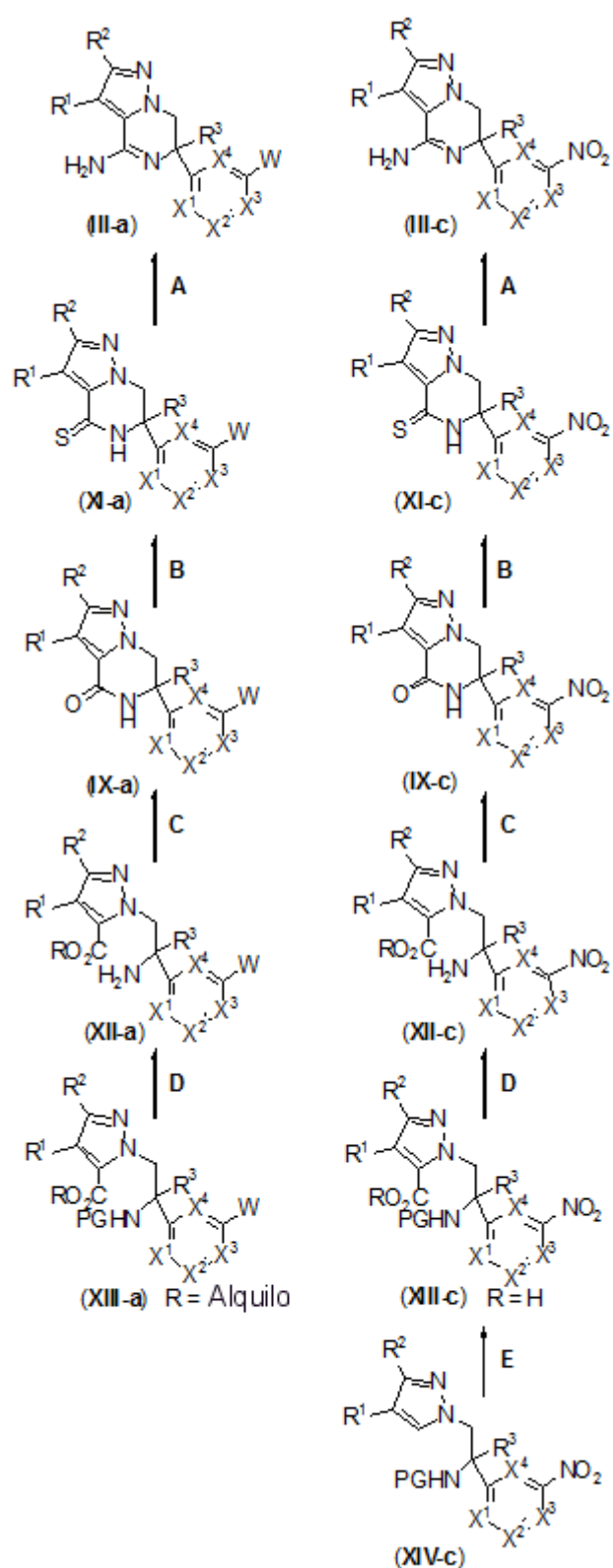
adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción se puede evitar añadiendo un veneno catalítico tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción 10

Procedimiento experimental 11

Los compuestos de fórmula (III-a) y (III-c) se pueden preparar por lo general mediante los pasos de reacción que se muestran en los siguientes esquemas de reacción (11) y (12).



Esquema de reacción 11

A: Conversión de tioamida en amidina

B: Conversión de amida en tioamida (tionación)

C: Ciclación

D: Eliminación de cualesquiera grupos protectores de *N*

E: Metalación

Los derivados amidínicos del esquema de reacción (11) anterior se pueden preparar convenientemente a partir de los correspondientes derivados tioamídicos mediante procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (paso de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de las tioamidas mencionadas con una fuente de amonio tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol y similares, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60-90 °C, por ejemplo, durante 6-100 horas.

Los derivados tioamídicos del esquema de reacción (11) anterior se pueden preparar a partir de derivados anímicos mediante procedimientos de tionación conocidos en la técnica (paso de reacción B). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de las amidas mencionadas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson], en condiciones puras o en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada como la piridina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50-100 °C, por ejemplo, durante 24 horas.

Los derivados amídicos de fórmula (IX-a) y (IX-c) del esquema de reacción (11) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XII-a) y (XII-c) mediante procedimientos de circulación conocidos en la técnica (paso de reacción C). Dicha titulación se pueden llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los compuestos intermedios de fórmula (XII-a) y (XII-c) con una base adecuada, tal como acetato de potasio, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol y similares, a una temperatura comprendida entre 70 °C y 100

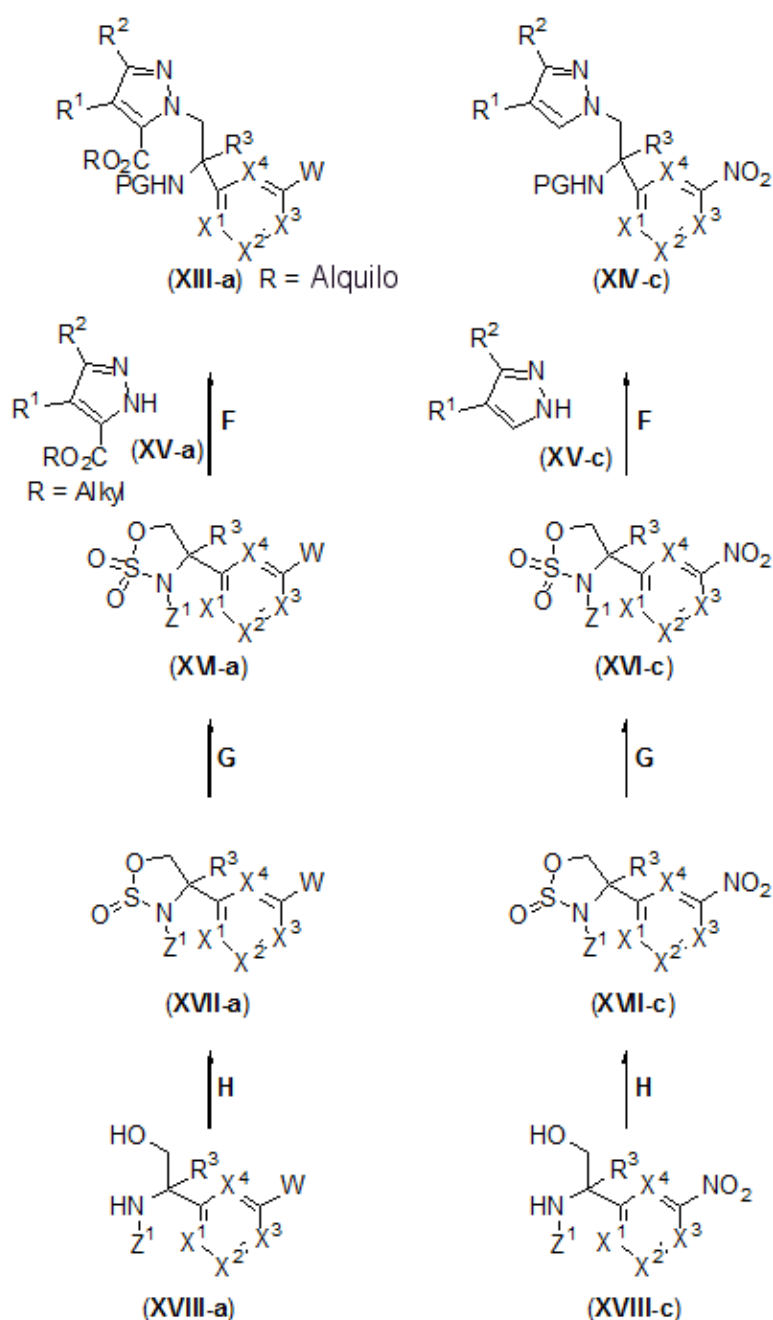
°C, durante un periodo de tiempo determinado para asegurarse de que la reacción llegue a su fin.

Los intermedios de fórmula (IX-a), donde R^2 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de un intermedio de fórmula (IX-a-1), donde R^2 es nitro, mediante la reducción del grupo nitro a amino, seguida de una reacción de diazoación-desaminación.

Los intermedios de fórmula (IX-a), donde R^2 es difluorometilo, se pueden preparar a partir de un intermedio de fórmula (IX-a-2), donde R^2 es alcóxicarbonilo, por conversión del grupo éster en un aldehído mediante uno de los diversos métodos con los que estará familiarizado un experto en la técnica, seguida de una reacción del grupo aldehído con DAST.

Los compuestos intermedios de fórmula (XII-a) y (XII-c) del esquema de reacción (11) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XIII-a) y (XIII-c) por eliminación del grupo protector que se lleva a cabo de acuerdo con procesos con los que estará familiarizado un experto en la técnica (paso de reacción D).

El compuesto intermedio de fórmula (XIII-c) del esquema de reacción (11) anterior se puede preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XIV-c) mediante procedimientos de metalación conocidos en la técnica (paso de reacción E). Dicha metalación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los compuestos intermedios de fórmula (XIV-c) con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, y un electrófilo adecuado, tal como hielo seco o cloroformiato de etilo, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -80 °C y 0 °C, durante un periodo de tiempo determinado para asegurarse de que la reacción llegue a su fin.



Esquema de reacción 12

F: Alquilación

G: Oxidación de oxatiazolidina

H: Formación de oxatiazolidina

Los intermedio de acuerdo con la fórmula (XIII-a) y (XIV-c) del esquema de reacción (12) anterior se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVI-a) y (XVI-c), donde Z^1 es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo,

mediante procedimientos de alquilación conocidos en la técnica (paso de reacción F). Dicha alquilación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de (XV-a) y (XV-c) respectivamente con los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVI-a) y (XVI-c) con una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio carbonato de cesio, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, 0 °C durante 30 minutos, y a continuación a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 100 °C durante de 24 horas a 100 horas o, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo, durante de 30 minutos a 45 minutos, con irradiación de microondas.

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (XVI-a) y (XVI-c) del esquema de reacción (12) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XVII-a) y (XVII-c) mediante procedimientos oxidativos conocidos en la técnica (paso de reacción G). Dicha oxidación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVII-a) y (XVII-c) con un agente oxidante tal como, por ejemplo, peryodato de sodio, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, en presencia de cloruro de rutenio (III) a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas.

Los intermedios de acuerdo con la fórmula (XVII-a) y (XVII-c) del esquema de reacción (12) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XVIII-a) y (XVIII-c) mediante procedimientos de formación de sulfamidatos conocidos en la técnica (paso de reacción H). Dicha transformación se puede llevar a cabo convenientemente por tratamiento de los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (XVIII-a) y (XVIII-c) con cloruro de tienilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -40 °C, por ejemplo, durante 30 minutos, y a continuación a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo, durante 24-

72 horas.

Los compuestos intermedios de fórmula (XVIII-a) y (XVIII-c), donde Z^1 es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, se pueden preparar generalmente mediante procedimientos de tipo Strecker conocidos en la técnica los cuales se describen en la bibliografía.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos inhiben BACE y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con la primera de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades u afecciones seleccionadas del grupo constituido por EA, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una forma estereoisomérica de este o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento la prevención de cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente la presente.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos,

que padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, padezcan cualquiera de tales enfermedades.

Tales métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica de este, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato de este, a un animal de sangre caliente, incluido un ser humano.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Los compuestos en la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de esta, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de fórmula (I) y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de la beta-secretasa es beneficiosa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down,

demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser “aceptable” en el sentido de que ha de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ha de ser perjudicial para los receptores.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos conocidos en el campo de la farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Esas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, licores, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes integrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores

farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en su mayor parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución glucosada o una mezcla de solución glucosada y salina. También se puede preparar expresiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en porciones minoritarias, sin que dichos aditivos provoquen ningún efecto perjudicial para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la descripción de las reivindicaciones en la presente, se refieren a unidades físicas discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharas pequeñas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de estos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular,

así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir e incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la valuación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir e incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la valuación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

La cantidad un compuesto de fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000

mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es aquella comprendida entre 1 mg de aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosis total para un adulto de 70 kg está comprendida en el rango de 0.001 y aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe destacar que el médico o profesional sanitario responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia teniendo en cuenta la respuesta del paciente individual.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

Parte experimental

En lo sucesivo en la presente, el término "AcOH" significa ácido acético, "HCl" significa ácido clorhídrico, "AcOEt" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa éterdiisopropílico, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "CO₂" significa dióxido de carbono, "DMSO" significa sulfóxido de metilo, "Et₂O" significa éter dietílico, "Et₃N" significa trietilamina,

“EtOH” significa etanol, “iPrOH” significa isopropanol, “iPrNH₂” significa isopropilamina, “MeCN” significa acetonitrilo, “MeOH” significa metanol, “NaOH” significa hidróxido de sodio, “NH₄Cl” significa cloruro de amonio, “NH₃” significa amoníaco, “NaHCO₃” significa bicarbonato de sodio, “NaHSO₄” significa hidrogenosulfato de sodio, “Na₂CO₃” significa carbonato de sodio, “Na₂SO₄” significa sulfato de sodio, “H₂SO₄” significa ácido sulfúrico, “MgSO₄” significa sulfato de magnesio, “CuI” significa yoduro de cobre, “TFA” significa ácido trifluorometasulfónico, “RuO₂” significa óxido de rutenio, “DAST” significa cloruro de dietilaminoazufre, “DBU” significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, “N₂” significa nitrógeno, “CO₂” significa dióxido de carbono, “ac.” significa acuoso, “min” significa minutos, “p.f.” significa punto de fusión, “rac” significa racémico, “t_R” significa tiempo de retención, “THF” significa tetrahidrofurano, “SFC” significa cromatografía de fluidos supercríticos.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodal: Reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., en la actualidad Biotage).

Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador de flujo continuo H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes aptos para el uso como reactivos. La cromatografía en columna abierta se llevó a cabo en gel de sílice, con un tamaño de partícula = 60 Å, malla = 230-400 (Merck), mediante técnicas estándar. La cromatografía en columna flash (instantánea) se llevó a cabo utilizando cartuchos listos para conectarlos de Merck, en gel de sílice irregular, con un tamaño de partícula = 15-40 μm (columnas flash desechables de capa normal), en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: [α]^D (c, c g/100 mL, disolvente, T°C).

Las reacciones de flujo se llevaron a cabo en un dispositivo modular R2+R4 Vapourtec que se puede adquirir de proveedores comerciales.

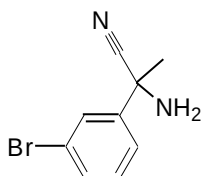
Para los principales intermedios, así como también para algunos

compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicada como *R* y/o *S*) se estableció por comparación con muestras de configuración conocida o empleando técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta tales como DCV (dicroísmo circular vibracional) o cristalografía de rayos X. Cuando se desconoce la configuración absoluta de un centro quiral, se designa arbitrariamente *R*^{*}.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

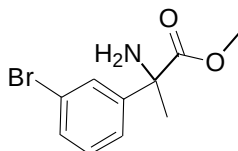
Preparación del **intermedio A1**: *rac*-2-amino-2-(3-bromofenil)propionitrilo



Se añadió cinaruo de trimetilsililo (20 g, 200 mmol) a una solución agitada de 3-bromoacetofenona (20 g, 100 mmol) y NH₄Cl (11 g, 200 mmol) en NH₃/MeOH (400 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evaporó al vacío y se añadió AcOEt (100 mL) al residuo. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el **intermedio A1** (20 g, 86% de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo A2

Preparación del **intermedio A2**: éster metílico del ácido *rac*-2-amino-2-(3-bromofenil)propiónico



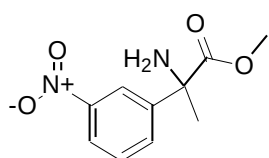
El **Intermedio A1** (20 g, 88.9 mmol) se disolvió en HCl/MeOH (500 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt (100 mL) y H₂O (100 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron con una solución de NH₃ hasta pH = 8 y se extrajeron con AcOEt (5 x 100 mL). Las

capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A2** (10.6 g, 46% de rendimiento) como un aceite. LCMS: 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 3.77 min (método 7).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A1 - A2:

Ejemplo A3

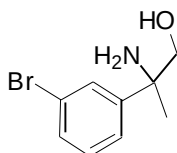
especial preparación del **intermedio A3**: éster metílico del ácido *rac*-2-amino-2-(3-nitrofenil)propiónico



A partir de *rac*-2-amino-2-(3-nitrofenil)propionitrilo. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/éter de petróleo) para obtener el **intermedio 3** (63%). LCMS: 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 0.98 min (método 9).

Ejemplo A4

Preparación del **intermedio A4**: *rac*-2-amino-2-(3-bromofenil)propano-1-ol

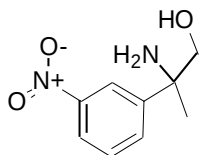


Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M in THF; 22 mL, 22 mmol) gota a gota a una solución agitada del **intermedio A2** (7.5 g, 29.1 mmol) en THF (200 mL) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió más THF (150 mL) y se añadió una solución saturada de Na_2SO_4 gota a gota hasta que dejó de formarse hidrógeno. Se añadió Na_2SO_4 anhidro y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través del hiato mitad, se lavó con THF y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A4** (5.70 g, 85% de rendimiento) como un aceite. LCMS: 230

$[M+H]^+$; t_R : 0.69 min (método 1).

Ejemplo A5

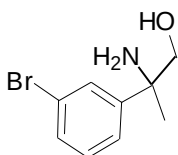
Preparación del **intermedio A5**: *rac*-2-amino-2-(3-nitrofenil)propan-1-ol



Se añadió borohidruro sódico (16.3 g, 429.4 mmol) en porciones a una solución agitada del **intermedio A3** (48.3 g, 214.7 mmol) en MeOH (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se masificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta $\text{pH} = 9$ y se extrajo con AcOEt (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A5** (30.26 g, 72% de rendimiento). LCMS: 197 $[M+H]^+$; t_R : 3.16 min (método 8); p.f. 238.7-241.6 °C (WRS-2A).

Ejemplo A6

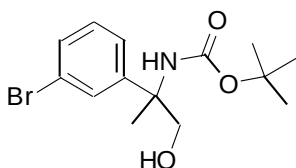
Preparación del **intermedio A6**: (*R*)-2-amino-2-(3-bromofenil)propan-1-ol



Se separó una muestra del **intermedio A4** (15.4 g) en los correspondientes enantiómeros mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak® Daicel AD (x 250 mm; fase móvil = CO_2 , MeOH con 0.2% de $i\text{PrNH}_2$) para obtener el **intermedio A6** (7.21 g, 40% de rendimiento). LCMS: 230 $[M+H]^+$; t_R : 0.71 min (método 1); $[\alpha]_D$: -14.9 ° (589 nm, c 0.2946% p/v, MeOH, 20 °C).

Ejemplo A7

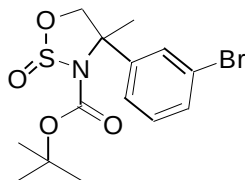
Preparación del **intermedio A7**: éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-[1-(3-bromofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbámico



Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (19.8 g, 90.7 mmol) en porciones a una solución agitada del **intermedio A6** (11.6 g, 50.4 mmol) en una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y THF (100 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/H₂O y se acidificó con agitación hasta pH = 1-2 con NaHSO₄. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; AcOEt/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A7** (16.47 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó en reposo. LCMS: 330 [M+H]⁺; t_R: 2.58 min (método 1).

Ejemplo A8

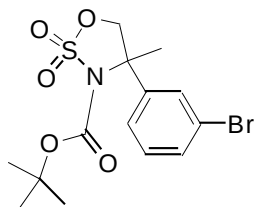
Preparación del **intermedio A8**: 2-óxido de (*R*)-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,1,3]oxathiazolidina



Se añadió una solución del **intermedio A7** (14.3 g, 43.3 mmol) en MeCN anhidro (80 mL) gota a gota a una solución agitada de cloruro de tionilo (7.9 mL, 108.3 mmol) en MeCN anhidro (226 mL) enfriada hasta -40 °C y en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C antes de añadir piridina (17.4 mL, 216.5 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trató con Et₂O. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para obtener el **intermedio A8** (15.5 g, 95% de rendimiento) como un aceite rojo. El producto se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS: 393 [M+NH₄]⁺; t_R: 3.4 min (método 1).

Ejemplo A9

Preparación del **intermedio A9**: 2,2-dióxido de (*R*)-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina

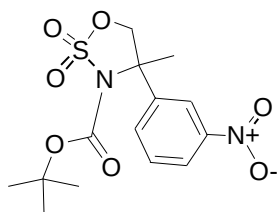


Se añadió cloruro de rutenio (III) (85 mg, 0.41 mmol) a una solución del **intermedio A8** (15.3 g, 40.8 mmol) en una mezcla de MeCN y H₂O (1:1) (438 mL) a 0 °C, seguida de la adición de peryodato de sodio (13.1 g, 61.2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de diatomita y se lavó con AcOEt (125 mL). Se añadieron H₂O (125 mL) y AcOEt (250 mL) al filtrado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A9** (14.4 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 409 [M+NH₄]⁺; t_R: 3.3 min (método 1); p.f. 133.1 °C (FP90); α_D : -35.6 ° (589 nm, c 0.55% p/v, DMF, 20 °C).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A7 - A9:

Ejemplo A10

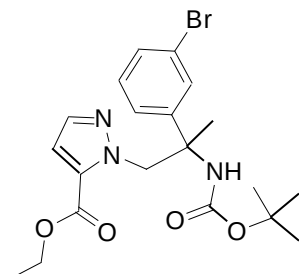
Preparación del **intermedio A10**: -2,2-dióxido de *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina



Preparado a partir de 2-óxido de *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidina. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM) para obtener el **intermedio A10** como un sólido amarillo (95%). LCMS: 376 [M+NH₄]⁺; t_R: 1.35 min (método 2).

Ejemplo A11

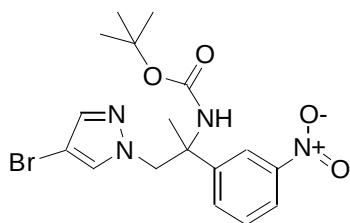
Preparación del **intermedio A11**: éster etílico del ácido 2-[2-(3-bromofenil)-2*R*-*tert*-butoxicarbonilaminopropil]-2*H*-pirazol-3-carboxílico



Se añadió carbonato de cesio (824 mg, 2.53 mmol) a una mezcla del **intermedio A9** (0.661 g, 1.69 mmol) y éster etílico del ácido 2*H*-pirazol-3-carboxílico (260 mg, 1.86 mmol) en DMSO (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de ácido cítrico y DCM (20 mL), y se agitó durante 2 horas. La fase orgánica se separó y se trató con H₂O (10 mL), y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A11** (186 mg, 24% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 452 [M+H]⁺; t_R: 4.23 min (método 3).

Ejemplo A12

Preparación del **intermedio A12**: éster *tert*-butílico del ácido *rac*-[2-(4-bromopirazol-1-il)-1-metil-1-(3-nitrofenil)etil]carbámico

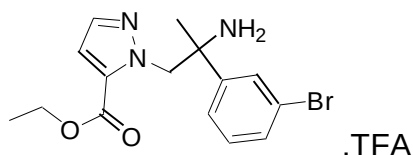


Se añadió carbonato de sodio (59 mg, 0.56 mmol) a una mezcla del **intermedio A10** (100 mg, 0.28 mmol) y 4-bromo-1*H*-pirazol (53 mg, 0.36 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con H₂O (2 mL) y se extrajo con DCM (2 x

10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A12** (100 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco tras el tratamiento con Et_2O frío. LCMS: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 3.57 min (método 3); p.f. 159.3 °C (FP 90).

Ejemplo A13

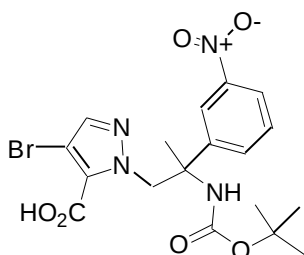
Preparación del **intermedio A13**: éster etílico del ácido (*R*)-2-[2-amino-2-(3-bromofenil)propil]-2*H*-pirazol-3-carboxílico



Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a una solución agitada del **intermedio A11** (186 mg, 0.41 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A13** (180 mg, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 2.69 min (método 3).

Ejemplo A14

Preparación del **intermedio A14**: ácido *rac*-4-bromo-2-[2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-(3-nitrofenil)propil]-2*H*-pirazol-3-carboxílico

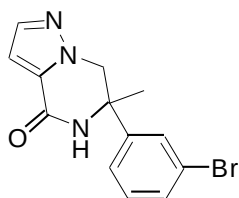


Se añadió una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF y heptano (0.25 mL, 0.49 mmol) a una solución del **intermedio A12** (100 mg, 0.24 mmol) en THF (3 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió hielo seco y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con una

solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A14** (60 mg, 54% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 1.74 min (método 3).

Ejemplo A15

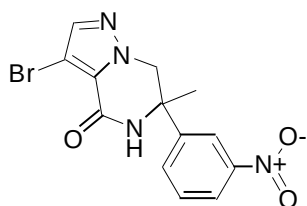
Preparación del **intermedio A15**: (*R*)-6-(3-bromofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



Se añadió acetato de potasio (83 mg, 0.85 mmol) a una solución del **intermedio A13** (180 mg, 0.39 mmol) en EtOH (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa 0.5 M de HCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A15** (100 mg, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 2.01 min (método 4).

Ejemplo A16

Preparación del **intermedio A16**: *rac*-3-bromo-6-metil-6-(3-nitrofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



Método A

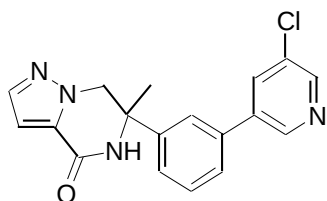
Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución del **intermedio A14** (200 mg, 0.4 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió acetato de potasio (59 mg, 0.06 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El crudo se trató con solución acuosa 1 M de HCl (10 mL) y el producto se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A16** (120 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 351 [M+H]⁺; t_R: 2.45 min (método 5); p.f. 285.3 °C (FP 90).

Método B

Se añadió ácido trifluoroacético (100 mL) a una solución agitada del **intermedio A23** (6.5 g, 13.07 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío, a continuación se añadió acetato de potasio (1.924 g, 19.60 mmol) y EtOH (100 mL), y la reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. El crudo se evaporó al vacío y el residuo se trató con una solución acuosa 1 M de HCl hasta pH = 3. El crudo se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), la fase orgánica se evaporó a sequedad, y el crudo se trató con EtOH y Et₂O fríos para obtener el **intermedio A16** como un sólido beis. Los disolventes combinados se evaporaron al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un lote adicional del **intermedio A16** como un sólido blanco (cantidad combinada = 4 g, 87%). LCMS: 351 [M+H]⁺; t_R: 1.65 min (método 3).

Ejemplo A17

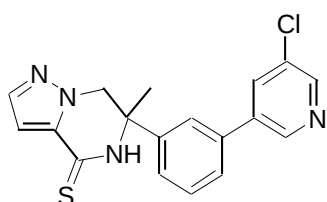
Preparación del **intermedio A17**: (*R*)-6-[3-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg, 0.029 mmol) a una suspensión agitada del **intermedio A15** (90 mg, 0.29 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-borónico (55 mg, 0.35 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3 (3 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes al vacío, y se lavó con EtOH y Et_2O para obtener el **intermedio A17** (81 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 0.89 min (método 2).

Ejemplo A18

Preparación del **intermedio A18**: (*R*)-6-[3-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-tiona

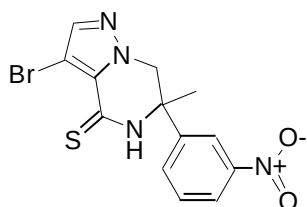


Se añadió pentasulfuro de fósforo (71 mg, 0.32 mmol) a una solución del **intermedio A17** (90 mg, 0.27 mmol) en piridina (4 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A18** (60 mg, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 2.4 min (método 3).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A18:

Ejemplo A19

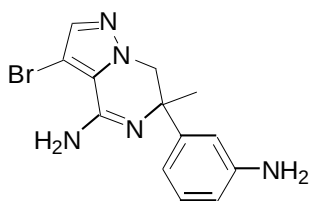
Preparación del **intermedio A19**: *rac*-3-bromo-6-metil-6-(3-nitrofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-4-tiona



Preparado a partir del **intermedio A16**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A19** como un sólido amarillo (87%). LCMS: 366 $[M+H]^+$; t_R : 2.37 min (método 3).

Ejemplo A20

Preparación del **intermedio A20**: *rac*-6-(3-aminofenil)-3-bromo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

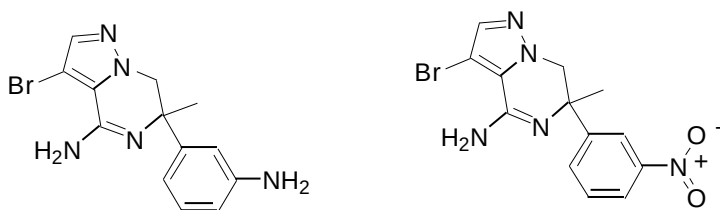


Se añadió una solución acuosa al 32% de NH_3 (3 mL) a una mezcla del **intermedio A19** (600 mg, 1.63 mmol) en una solución 7 M de NH_3 en MeOH (5 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se disolvió en EtOH (20 mL) y se añadió cloruro de estaño (II) (372 mg, 1.96 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa al 8% de NaOH (10 mL) y se extrajo con DCM (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los

disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A20** (200 mg, 38% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 320 $[M+H]^+$; t_R : 1.5 min (método 6).

Ejemplo A21

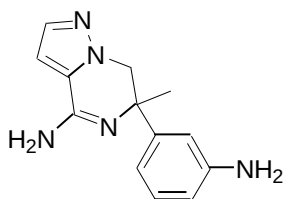
Preparación del **intermedio A20**: *rac*-6-(3-aminofenil)-3-bromo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina y del **intermedio A21**: *rac*-3-bromo-6-metil-6-(3-nitrofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



Se añadió una solución acuosa al 32% de NH₃ (4 mL) a una mezcla del **intermedio A19** (3.8 g, 10.35 mmol) en una solución 7 M de NH₃ en MeOH (6 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 20** (100 mg, 3% de rendimiento), el **intermedio 21** (200 mg, 6% de rendimiento) y una fracción que contenía una mezcla del **intermedio 20** y **21** (2.5 g). LCMS: **A20**: 322 $[M+H]^+$; t_R : 0.87 min (método 3); **A21**: 350 $[M+H]^+$; t_R : 0.95 min (método 2)

Ejemplo A22

Preparación del **intermedio A22**: *rac*-6-(3-aminofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



Método A

Una solución del **intermedio A20** (200 mg, 0.62 mmol) en MeOH (30 mL) y Et₃N (5 mL) se hidrogenó en un reactor H-Cube (1.2 mL/min, cartucho de 30 mm de paladio sobre carbón al 10%, modo de hidrógeno total, 50 °C, 3 ciclos). Los disolventes se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 22** (100 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 415 [M+H]⁺; t_R: 1.58 min (método 3).

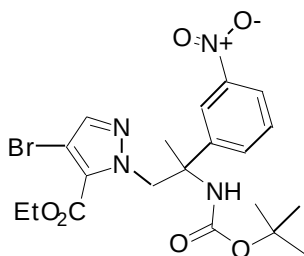
Método B

Se añadió zinc (1.33 g, 20.40 mmol) a la fracción que contenía una mezcla de los **intermedios 20** y **21** descrita en el ejemplo A21 (2.5 g, 7.46 mmol) en EtOH (100 mL) y AcOH (20 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 22** (0.93 g, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo, que precipitó en reposo.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A14, utilizando cloroformiato de etilo en vez de hielo seco:

Ejemplo A23

Preparación del **intermedio A23**: éster etílico del ácido *rac*-4-bromo-2-[2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-(3-nitrofenil)propil]-2H-pirazol-3-carboxílico

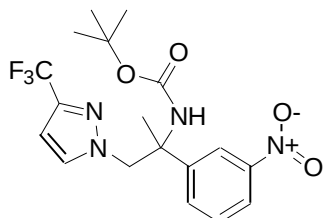


Preparado a partir del **intermedio A12**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) para obtener el **intermedio A23** (65%). LCMS:

499 $[M+H]^+$; t_R : 4.09 min (método 3).

Ejemplo A24

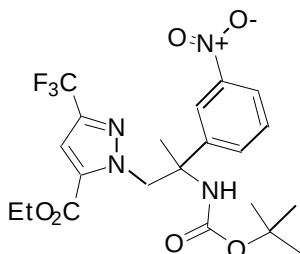
Preparación del **intermedio A24**: éster *tert*-butilico del ácido *rac*-[1-metil-1-(3-nitrofenil)-2-(3-trifluorometilpirazol-1-il)etil]carbámico



El **Intermedio A10** (2.5 g, 6.976 mmol) se añadió a una solución agitada de 3-(trifluorometil)pirazol (1.234 g, 9.069 mmol) y carbonato de potasio (1.928 g, 13.952 mmol) en DMF (175 mL) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con una solución saturada de ácido cítrico (80 mL) y AcOEt (160 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener un aceite transparente, que, tras el tratamiento con Et₂O frío y reposo, precipitó como un sólido blanco (2 g, 69%).

Ejemplo A25

Preparación del **intermedio A25**: éster etílico del ácido *rac*-2-[2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-(3-nitrofenil)propil]-5-trifluorometil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

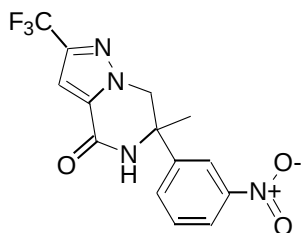


Preparado a partir del **intermedio A24**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) para obtener el **intermedio A25** (51%). LCMS: 487 $[M+H]^+$; t_R : 4.22 min (método 3).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A16 – Método B:

Ejemplo A26

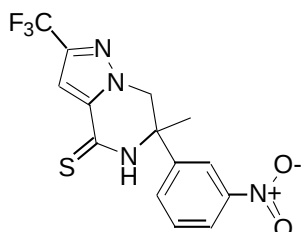
Preparación del **intermedio A26**: *rac*-6-metil-6-(3-nitrofenil)-2-trifluorometil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



Preparado a partir del **intermedio A25**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A26** como un sólido blanco (93%). LCMS: 339 [M-H]⁻; t_R: 2.21 min (método 3). El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en los ejemplos A18 - A21:

Ejemplo A27

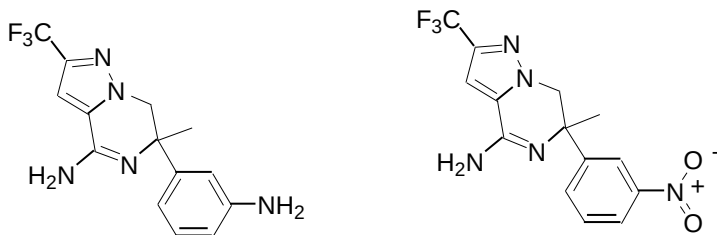
Preparación del **intermedio A27**: *rac*-6-metil-6-(3-nitrofenil)-2-trifluorometil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-tiona



Preparado a partir del **intermedio A26**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A27** como un sólido amarillo (95%). LCMS: 355 [M-H]⁻; t_R: 1.29 min (método 2).

Ejemplo A28

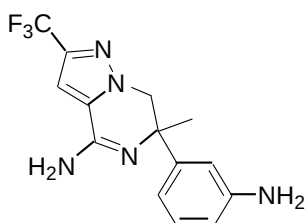
Preparación del **intermedio A28**: *rac*-6-(3-aminofenil)-6-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina y del **intermedio A29**: 6-metil-6-(3-nitrofenil)-2-trifluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



Preparados a partir del **intermedio A27**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A28** (16%) y el **intermedio A29** (59%). LCMS: **A28**: 308 [M-H]⁻; t_R: 0.77 min (método 2); **A29**: 338 [M-H]⁻; t_R: 2.28 min (método 3).

Ejemplo A29

Preparación del **intermedio A28**: *rac*-6-(3-aminofenil)-6-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina

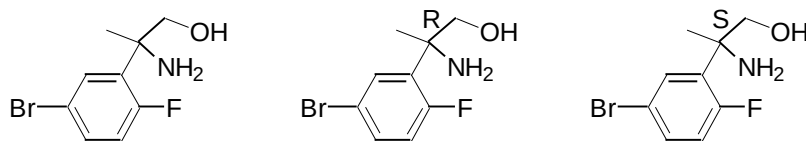


Se añadió hierro (272 mg, 4.87 mmol) a una mezcla del **intermedio 29** (340 mg, 1 mmol) y NH₄Cl (100 mg) en MeOH (20.4 mL) y H₂O (6.8 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. El crido se enfrió y se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 28** como un aceite transparente (260 mg, 84% de rendimiento). LCMS: 310 [M+H]⁺; t_R: 2.50 min (método 5).

El **intermedio A30** siguiente se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A1 - A4:

Ejemplo A30

Preparación del **intermedio A30**: *rac*-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-propan-1-ol, del **intermedio A31**: (*R*)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-propan-1-ol y del **intermedio A32** (*S*)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol



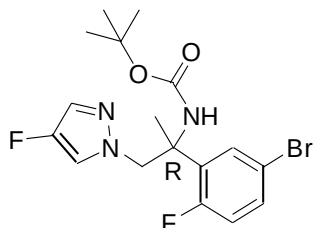
Preparados a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona.

Este material racémico se purificó posteriormente mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak Diacel AD de 20 μm (2000 g; fase móvil = 70% de heptano, 30% de EtOH con un 0.1% de Et₃N). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A31** (44%) y el **intermedio A32** (44%).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A7 - A12:

Ejemplo A31

Preparación del **intermedio A33**: éster *tert*-butílico del ácido (R)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-fluoropirazol-1-il)-1-metiletil]carbámico

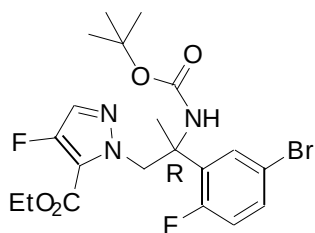


Preparados a partir del **intermedio A31**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) para obtener el **intermedio A33** como un aceite transparente (55%). LCMS: 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 1.57 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A25:

Ejemplo A32

Preparación del **intermedio A34**: éster etílico del ácido (R)-2-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-*tert*-butoxicarbonilaminopropil]-4-fluoro-2*H*-pirazol-3-carboxílico

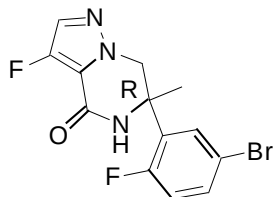


Preparados a partir del **intermedio A33**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) para obtener el **intermedio A34** como un aceite transparente (67%). LCMS: 490 $[M+H]^+$; t_R : 1.71 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A16 – Método B:

Ejemplo A33

Preparación del **intermedio A35**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona

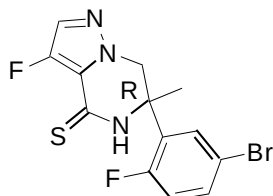


Preparados a partir del **intermedio A34**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A35** como un aceite (90%). LCMS: 343 $[M+H]^+$; t_R : 0.96 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A18:

Ejemplo A34

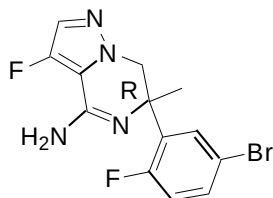
Preparación del **intermedio A36**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-tiona



Preparados a partir del **intermedio A35**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A36** como un sólido amarillo (85%). LCMS: 360 $[M+H]^+$; t_R : 1.19 min (método 2).

Ejemplo A35

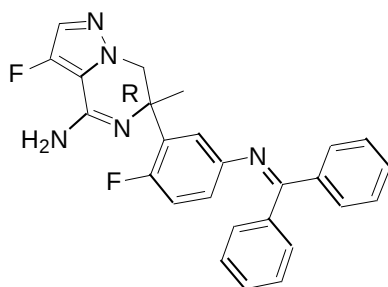
Preparación del **intermedio A37**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



Se añadieron una solución acuosa al 32% de NH_3 (1.5 mL) y una solución 7 M de NH_3 en MeOH (3 mL) al **intermedio A36** (330 mg, 0.921 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 6 horas, a continuación, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas para obtener el **intermedio A37** como un aceite transparente (260 mg, 83%). LCMS: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 1.03 min (método 2).

Ejemplo A36

Preparación del **intermedio A38**: (*R*)-6-[5-(benzhidrilidenoamino)-2-fluorofenil]-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

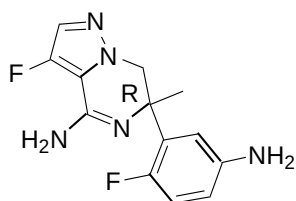


Se añadió tolueno (58 mL) a una mezcla del **intermedio A37** (3 g, 8.178 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (749 mg, 0.818 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1.528 g, 2.453 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1.415 g, 14.72 mmol) en un tubo sellado en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con N_2 durante unos minutos y a continuación se añadió benzofenonaimina (2.745 mL, 16.356 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, y a continuación se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó

(MgSO₄), se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A38** como un sólido amarillo pálido (3 g, 83%). LCMS: 442 [M+H]⁺; t_R: 1.39 min (método 2).

Ejemplo A37

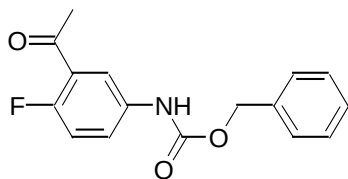
Preparación del **intermedio A39**: (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



Se añadió HCl al 37% (1.05 mL) a una solución del **intermedio A38** (3 g, 6.795 mmol) en iPrOH (78 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y a continuación se lavó con Et₂O. El sólido se separó por filtración y se le añadió iPrOH. Se añadió NaHCO₃ (5.709 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener un aceite de color amarillo pálido. El material se trató con una mezcla 3:1 de DIPE/Et₂O para obtener el **intermedio A39** como un sólido amarillo (1.1 g, 58%). LCMS: 278 [M+H]⁺; t_R: 0.56 min (método 2).

Ejemplo A38

Preparación del **intermedio A40**: éster bencílico del ácido (3-acetil-4-fluorofenil)carbámico



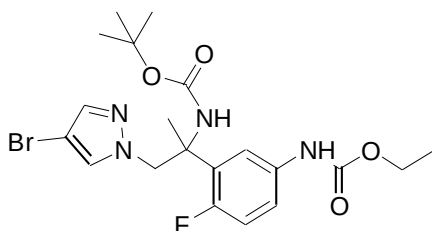
Se añadió cloroformato de bencilo (3 mL, 21.5 mmol) a una mezcla de 1-(5-amino-2-fluorofenil)etanona (3 g, 19.6 mmol) y bromuro de

tetrabutylamonio a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, el crudo se trató con AcOEt (50 mL) y H₂O (50 mL), y la fase orgánica se separó y se evaporó al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A40** como un sólido crema (4.7 g, 84%). LCMS: 286 [M-H]⁻; t_R: 2.81 min (método 3).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito para la síntesis del **intermedio A11**:

Ejemplo A39

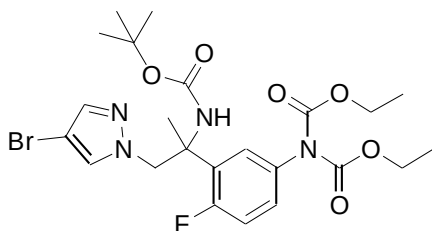
Preparación del **intermedio A41**: éster etílico del ácido *rac*-{3-[2-(4-bromopirazol-1-il)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-metiletil]-4-fluorofenil}carbámico



Preparados a partir del **intermedio A40**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) seguida de lavado con DIPE para obtener el **intermedio A41** como un sólido blanco (72%). LCMS: 487 [M+H]⁺; t_R: 3.56 min (método 3).

Ejemplo A40

Preparación del **intermedio A42**: *rac*-2-[2-[5-[bis(etoxycarbonyl)amino]-2-fluorofenil]-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]-4-bromopirazol-3-carboxilato de etilo



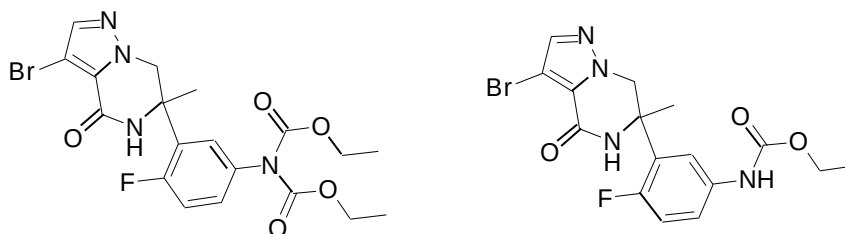
Se añadió diisopropilamida de litio (2 M en ciclohexano/etilbenceno/THF, 7.36 mL, 14.721 mmol) a una solución agitada del **intermedio A41** (2.1 g,

4.327 mmol) en THF anhidro (66 mL) a -70 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, a continuación se añadió cloroformiato de etilo (0.91 mL, 9.519 mmol) a -70 °C y la reacción se calentó hasta -30 °C durante 2 horas. El crudo se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) a -50 °C y se calentó hasta temperatura ambiente, el crudo se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se evaporó al vacío y se secó, y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A42** (1.6 g, 59%). LCMS: 631 [M+H]⁺; t_R: 4.22 min (método 3).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A16 – Método B:

Ejemplo A41

Preparación del **intermedio A43**: *rac-N*-[3-(3-bromo-6-metil-4-oxo-5,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]-*N*-etoxicarbonilcarbamato de etilo y del **intermedio A44**: *rac-N*-[3-(3-bromo-6-metil-4-oxo-5,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]carbamato de etilo

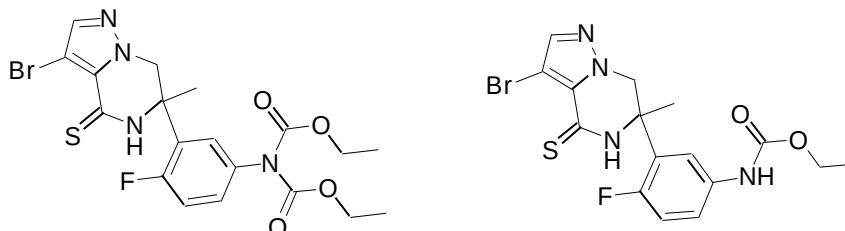


Preparados a partir del **intermedio A42**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/heptano) para obtener el **intermedio A43** como un sólido blanco (52%) y el **intermedio A44** como un sólido crema (20%). LCMS: **A43**: 485 [M+H]⁺; t_R: 2.15 min (método 3); **A44**: 413 [M+H]⁺; t_R: 0.98 min (método 2)

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A18:

Ejemplo A42

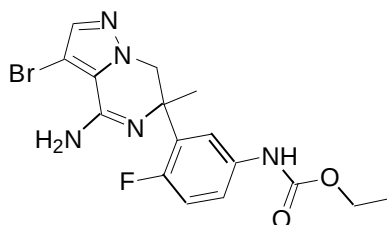
Preparación del **intermedio A45**: *rac-N*-[3-(3-bromo-6-metil-4-tioxo-5,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]-*N*-etoxicarbonilcarbamato de etilo y del **intermedio A46**: *rac-N*-[3-(3-bromo-6-metil-4-tioxo-5,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]carbamato de etilo



Preparados a partir de los **intermedios A43 y A44**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A45** como un sólido amarillo (65%) y el **intermedio A46** como un sólido amarillo (28%). LCMS: **A45**: 501 $[M+H]^+$; t_R : 2.70 min (método 3); **A46**: 429 $[M+H]^+$; t_R : 2.53 min (método 3). El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A35:

Ejemplo A43

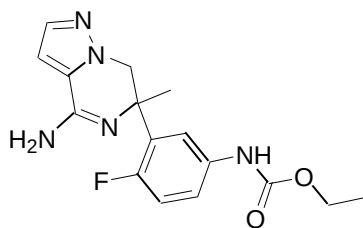
Preparación del **intermedio A47**: éster etílico del ácido *rac*-[3-(4-amino-3-bromo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]carbámico



Preparado a partir de los **intermedios A45 y A46**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A47** como un sólido crema que se utilizó como tal en el siguiente paso. El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A22 – Método B:

Ejemplo A44

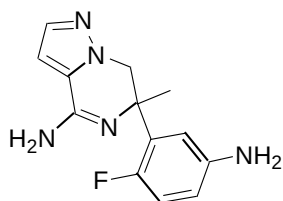
Preparación del **intermedio A48**: éster etílico del ácido *rac*-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorophenyl]-carbámico



Preparado a partir del **intermedio A47**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A48** como un aceite (71%). LCMS: 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 0.63 min (método 2).

Ejemplo A45

Preparación del **intermedio A49**: 6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina

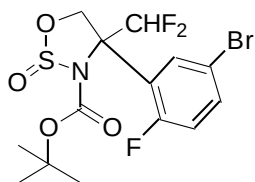


Se añadió el **Intermedio A48** (300 mg, 0.905 mmol) a una solución de HCl (6 M en H_2O , 17.1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 35 horas, a continuación el disolvente se eliminó al vacío, se trató con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt (3x 10 mL). La capa orgánica se separó y se evaporó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas para obtener el **intermedio A49** como un aceite transparente (160 mg, 68%). LCMS: 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 0.51 min (método 3).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A8:

Ejemplo A46

Preparación del **intermedio A50**: éster *tert*-butilico del ácido *rac*-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-difluorometil-2-oxo-2 λ^4 -[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico

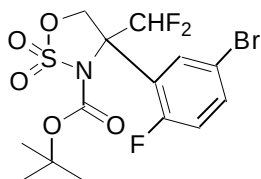


Preparado a partir del éster *N*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(hidroximetil)etil]-1,1-dimetileílico del ácido carbámico. El **Intermedio A50** se obtuvo como un aceite amarillo (material crudo, mezcla de diastereoisómeros, 100%).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A9:

Ejemplo A47

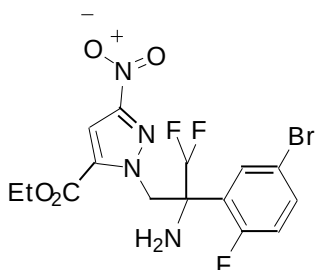
Preparación del **intermedio A51**: éster *tert*-butílico del ácido *rac*-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-difluorometil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidin-3-carboxílico



Preparado a partir del **intermedio A50**. Lavado con heptano seguido de cromatografía en columna (gel de sílice; DCM) para obtener el **intermedio A51** como un sólido blanco (78%). LCMS: 465 [M+NH₄]⁺; t_R: 1.46 min (método 2).

Ejemplo A48

Preparación del **intermedio A52**: *rac*-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(5-metil-3-nitropirazol-1-ilmetil)etilamina

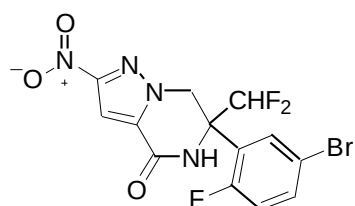


Al **intermedio A51** (6.8 g, 15.238 mmol) y 5-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (3.4 g, 18.365 mmol) en MeCN (150 mL) se añadió DBU (5.1 mL, 34.103 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a

60 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a continuación al vacío y se añadió HCl (4 M en dioxano, 40 mL) al residuo a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación el disolvente se evaporó al vacío. Se añadieron H₂O y Na₂CO₃ sat. al residuo, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM en heptano 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 52** como una espuma pegajosa (4.6 g, 67%). LCMS: 453 [M+H]⁺; t_R: 1.46 min (método 2).

Ejemplo A49

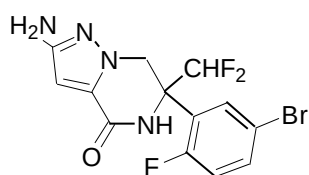
Preparación del **intermedio A53**: *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-difluorometil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



Se añadió DBU (4.126 mL, 27.6 mmol) a una mezcla agitada del **intermedio A52** (4.15 g, 9.198 mmol) en MeCN (45 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 150 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con NH₄Cl al 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A54** (2.48 g, 67%). LCMS: 405 [M-H]⁻; t_R: 1.10 min (método 2).

Ejemplo A50

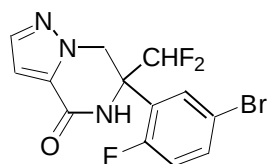
Preparación del **intermedio A54**: *rac*-2-amino-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-difluorometil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



El **Intermedio A53** (2.4 g, 5.924 mmol) se disolvió en MeOH (150 mL). La solución se hidrogenó con un cartucho de RuO₂ (50 °C, hidrógeno total, 1 mL/min). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A54** como un sólido blanquecino (2.1 g, 94%). LCMS: 377 [M+H]⁺; t_R: 0.74 min (método 2).

Ejemplo A51

Preparación del **intermedio A55**: *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-difluorometil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona

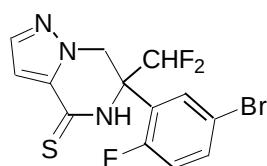


Se calentó una mezcla del **intermedio A54** (1.8 g, 4.798 mmol), EtOH (36 mL) y H₂SO₄ (0.767 mL) hasta 90 °C. A continuación, se añadió nitrito sódico (828 mg, 11.995 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 min. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en Na₂CO₃ sat. y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A55** como un sólido blanco (1.25 g, 72%). LCMS: 403 [M+MeCN+H]⁺; t_R: 0.92 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A18:

Ejemplo A52

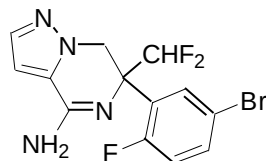
Preparación del **intermedio A56**: *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-difluorometil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-tiona



Preparado a partir del **intermedio A55**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM) para obtener el **intermedio A56** como un sólido amarillo (1.14 g, 88%). LCMS: 419 $[M+MeCN+H]^+$; t_R : 1.19 min (método 2).

Ejemplo A53

Preparación del **intermedio A57**: *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

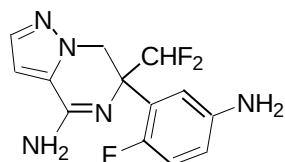


Una solución del **intermedio 56** (1.12 g, 2.977 mmol) en NH_3 7 M en MeOH (30 mL) se agitó con irradiación de microondas durante 30 min a 120 °C. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se trató con DCM y se lavó con solución de Na_2CO_3 diluido. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH_3 en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A57** como un sólido amarillo (1.03 g, 96%). LCMS: 361 $[M+H]^+$; t_R : 0.99 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A36 - A37:

Ejemplo A54

Preparación del **intermedio A58**: *rac*-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

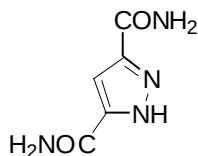


Preparado a partir del **intermedio A54**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH_3 7 M en MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A58** como una espuma blanquecina (86%). LCMS: 296 $[M+H]^+$; t_R : 0.61 min (método 2).

Ejemplo A55

Preparación del **intermedio A59**: diamida el ácido 1*H*-pirazol-3,5-

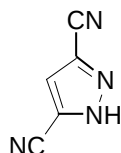
dicarboxílico



Se disolvió pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (5.2 g, 24.5 mmol) en NH_3 7 M en MeOH y la mezcla se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 48 horas. A continuación, se evaporó el disolvente para obtener el **intermedio A59** (3.74 g, 99%) como un sólido.

Ejemplo A56

Preparación del **intermedio A60**: 1*H*-pirazol-3,5-dicarbonitrilo

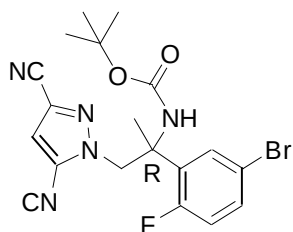


Se añadió oxiclورو de fósforo (11.249 mL, 120.679 mmol) a una mezcla del intermedio 59 (3.72 g, 24.136 mmol) en MeCN (90 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó en un tubo sellado 120 °C durante 5 horas (hasta que el sólido desapareció). La reacción se vertió en una mezcla de hielo/ H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio A60** como un sólido, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS: 117 $[\text{M}-\text{H}]^-$; t_R : 0.61 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A7 - A12:

Ejemplo A57

Preparación del **intermedio A61**: éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(3,5-dicianopirazol-1-il)-1-metiletil]carbámico

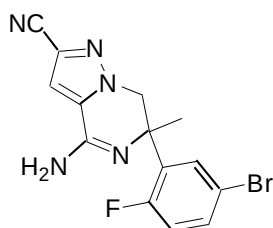


Preparados a partir del **intermedio A31**. Cromatografía en columna

flash (gel de sílice; AcOEt/DCM) para obtener el **intermedio A61** como una espuma (60%). LCMS: 467 $[M+NH_4]^+$; t_R : 1.57 min (método 2).

Ejemplo A58

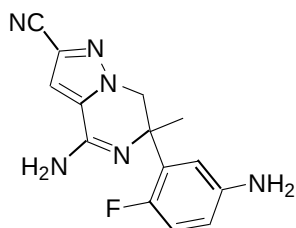
Preparación del **intermedio A62**: (*R*)-4-amino-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo



A una mezcla agitada del **intermedio A61** (4.483 g, 8.4 mmol) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente se añadió el ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, a continuación se basificó con una solución sat. de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH_3 7 N en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A62** (2.9 g, 99%). LCMS: 349 $[M+H]^+$; t_R : 1.13 min (método 2).

Ejemplo A59

Preparación del **intermedio A63**: (*R*)-4-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carbonitrilo



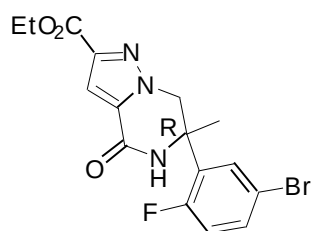
La reacción se dividió en dos lotes iguales. Se indica la cantidad total de material empleada. Se añadió CuI (342 mg, 1.795 mmol) a una suspensión del **intermedio A62** (500 mg, 1.436 mmol), azida sódica (284 mg, 4.308 mmol), *N,N'*-dimetiletilenodiamina (255 μ L, 2.369 mmol) y Na_2CO_3 (457 mg, 4.308 mmol) en MeCN (10 mL), y la reacción se desgasificó. La mezcla se calentó a 110 °C durante 4 horas y a continuación a 120 °C durante 2 horas más. La

mezcla se desactivó posteriormente con HCl 1 M, y la capa acuosa se basificó con NH_4OH y se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 N de NH_3 en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A63** (300 mg, 65%). LCMS: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 0.74 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A7 - A9, A11, A13 y A15:

Ejemplo A60

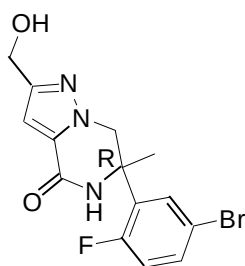
Preparación del **intermedio A64**: éster etílico del ácido (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxílico



Preparado a partir del pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo. El **Intermedio A64** se empleó como un sólido blanco crudo en la reacción subsecuente.

Ejemplo A61

Preparación del **intermedio A65**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroximetil-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona

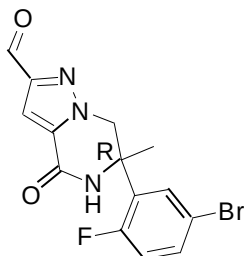


Se añadió borohidruro sódico (3.094 g, 81.774 mmol) a una solución agitada del intermedio 64 (3.6 g, 9.086 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se trató con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para

obtener el **intermedio A65** (3.2 g, 99%) como un sólido blanco.

Ejemplo A62

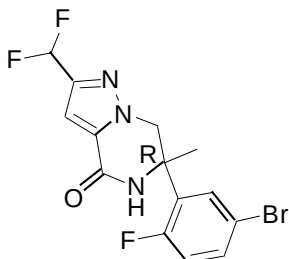
Preparación del **intermedio A66**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carbaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (7 g, 80.5 mmol) a una solución del **intermedio A65** (3.2 g, 9.035 mmol) en cloroformo (48 mL). La mezcla de reacción se agitó a 62 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con DCM. La capa orgánica se concentró para obtener el **intermedio A66** como un sólido esponjoso de color naranja claro (2.3 g, 72%).

Ejemplo A63

Preparación del **intermedio A67**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-difluorometil-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona

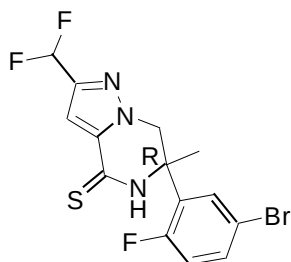


Se bombeó una solución del **intermedio A66** (2.3 g, 6.531 mmol) en DCM (50ml) y DAST (2.193 mL, 16.328 mmol) en DCM (50ml) a través de un dispositivo modular R2+R4 Vapourtec, con un serpentín de 10 mL a 80 °C, t_R = 15 min. La solución de salida se recogió en CaCO_3 . La solución se filtró a través de celite y se lavó con DCM, la capa orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el **intermedio A67** (2.2 g, 90%) como un aceite marrón.

Ejemplo A64

Preparación del **intermedio A68**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-

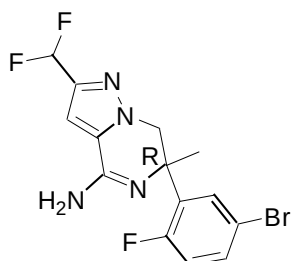
difluorometil-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-tiona



Se añadió pentasulfuro de fósforo (1.871 g, 8.419 mmol) a una solución del **intermedio A67** (2.1 g, 5.613 mmol) en dioxano (1 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A68** (2 g, 91%) como un aceite amarillo. LCMS: 392 [M+H]⁺; t_R: 1.29 min (método 2).

Ejemplo A65

Preparación del **intermedio A69**: (R)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-difluorometil-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina

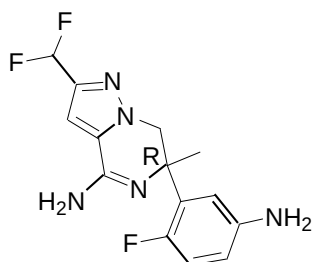


La reacción se dividió en dos lotes iguales. Se indica la cantidad total de material empleada. Se añadió NH₃ (2 M en EtOH, 30 mL, 60 mmol) al **intermedio A69** (2 g, 5.125 mmol) y NH₄Cl (2.173 g, 41 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 45 min. La mezcla se concentró y se añadieron 30 mL más de NH₃ (2 M en EtOH). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 170 °C durante 45 min. Este procedimiento se repitió 4 veces durante un periodo total de 180 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A69** (1 g, 52%) como un aceite. LCMS: 375 [M+H]⁺; t_R: 1.11 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético similar al que se describe en el ejemplo A59:

Ejemplo A66

Preparación del **intermedio A70**: (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-difluorometil-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

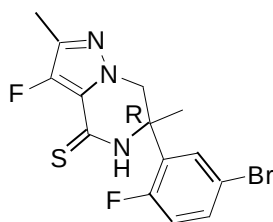


Preparado a partir del **intermedio A69**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A70** como un aceite (51%). LCMS: 310 [M+H]⁺; t_R: 0.69 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético similar al que se describe en los ejemplos A7 - A11, A48, A15 y A18:

Ejemplo A67

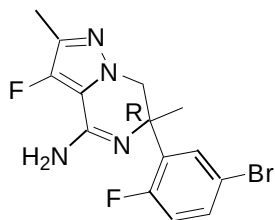
Preparación del **intermedio A71**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-fluoro-2,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-tiona



Preparado a partir del éster etílico del ácido 4-fluoro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico Cromatografía en columna flash (gel de sílice; AcOEt/DCM) para obtener el **intermedio A71** como un sólido amarillo (92%). LCMS: 374 [M+H]⁺; t_R: 1.27 min (método 2).

Ejemplo A68

Preparación del **intermedio A72**: (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-fluoro-2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina



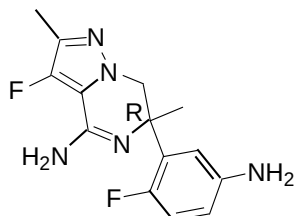
Se añadió NH_3 (2 M en EtOH, 10 eq) a una solución del **intermedio 71** (2.4 g, 6.448 mmol) y NH_4Cl (4 eq.), y la mezcla se calentó a 85 °C en un tubo sellado durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en DCM y se lavó con H_2O . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. Al residuo se añadió NH_4Cl (4 eq.) seguido de NH_3

(2 M en EtOH, 10 eq) y la mezcla se calentó a 85 °C en un tubo sellado durante 24 horas. Este proceso se repitió cuatro veces más para una cantidad total de NH_3 (2 M en EtOH) de 276 mL, y 8.277 g de NH_4Cl . A continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener el **intermedio A72** (960 mg, 42%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R : 1.11 min (método 2).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético similar al que se describe en los ejemplos A36 - A37:

Ejemplo A69

Preparación del **intermedio A73**: (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-fluoro-2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina



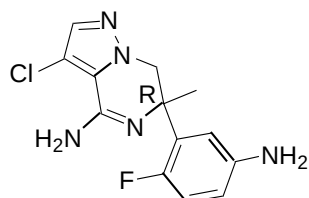
Preparado a partir del **intermedio A72**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH_3 7 N en MeOH/DCM) para obtener el **intermedio A73** como un sólido amarillo pálido (42%).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento sintético similar al que se describe en los ejemplos A7 – A9, A48, A23, A16B.

A18, A21, A36, A37:

Ejemplo A70

Preparación del **intermedio A74**: (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-cloro-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

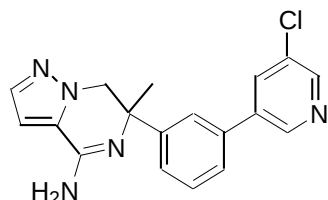


Preparados a partir del **intermedio A31**. Cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) seguida de lavado con DIPE/Et₂O para obtener el **intermedio A74** como un sólido amarillo (94%). LCMS: 294 [M+H]⁺; t_R: 1.13 min (método 3).

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación del **compuesto 1**: sal trifluoroacetato de (*R*)-6-[3-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ilamina

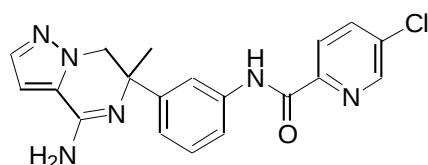


Se añadió una solución acuosa al 32% de NH₃ (0.5 mL) a una mezcla del **intermedio A18** (60 mg, 0.17 mmol) en una solución 7 M de NH₃ en MeOH (1.5 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna corta (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener una fracción que se purificó además mediante HPLC en fase inversa (Gradiente de un 80% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 20% de CH₃CN a un 0% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 100% de CH₃CN) y se lavó con DIPE para obtener el **compuesto 1** (36 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (s, 3 H), 4.69 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=2.3 Hz, 1

H), 7.45 (s a, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.75 (s a, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.94 - 7.96 (m, 1 H), 8.28 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.28 (s a, 1 H), 9.87 (s a, 1 H), 11.06 (s a, 1 H).

Ejemplo B2

Preparación del **compuesto 2**: [3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido *rac*-5-cloropiridin-2-carboxílico

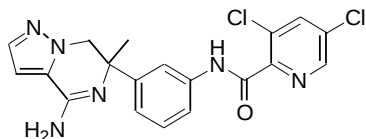


Se añadió ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (71.8 mg, 0.68 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (137 mg, 0.5 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A22** (100 mg, 0.41 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 y H_2O , y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et_2O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío, y la fracción resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 2** (21 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67 (s, 3 H), 4.38 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 4.79 (s a, 2H), 6.72 (s a, 1 H), 7.24 (s a, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 2 H), 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 9.86 (s a, 1 H).

Ejemplo B3

Preparación del **compuesto 3**: [3-(4-amino-6-metil-6,7-

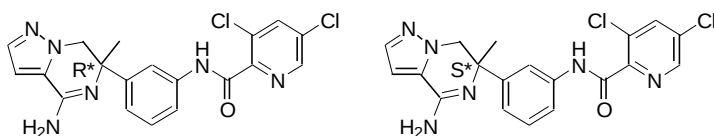
dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido *rac*-3,5-dicloropiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico (112 mg, 0.58 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (176.2 mg, 0.64 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A22** (128 mg, 0.53 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 3** (180 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.12 - 4.45 (m, 2 H), 6.54 (s a, 2 H), 6.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (m, *J*=6.3, 2.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.82 (s a, 1 H), 8.43 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 10.64 (s a, 1 H).

Ejemplo B4

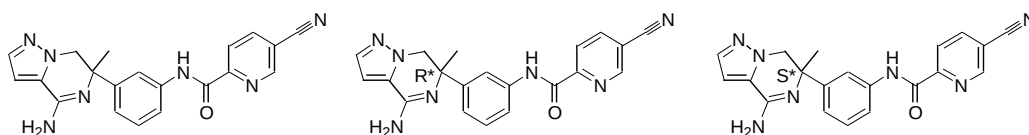
Preparación del **compuesto 4**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 5**: (*S*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico



Una muestra del **compuesto 3** (0.58 g) se lavó con DCM frío y a continuación con Et₂O. Este compuesto racémico se separó a continuación en los correspondientes enantiómeros mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H de 5 µm (250 x 20 mm; fase móvil: 0.3% de iPrNH₂, 60% de CO₂, 40% de EtOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 4** (152 mg, 26% de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.28 (s a, 2 H), 6.41 (s a, 2 H), 6.64 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 10.65 (s a, 1 H); y el **compuesto 5** (155 mg, 27% de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 6.41 (s a, 2 H), 6.64 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 10.65 (s a, 1 H); ambos como sólidos blancos.

Ejemplo B5

Preparación del **compuesto 6**: [3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido *rac*-5-cianopiridin-2-carboxílico y el **compuesto 7**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico y el **compuesto 8**: (*S*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico

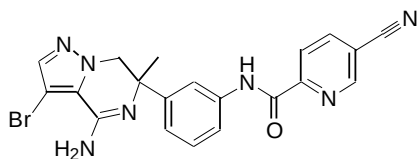


Se añadió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (187.8 mg, 1.27 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (412.9 mg, 1.49 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A22** (300 mg, 1.24 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los

disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con EtOH y Et₂O, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 6** (122 mg, 26% de rendimiento) como un sólido crema. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 4.31 (m, *J*=3.5 Hz, 2 H), 6.66 (s a, 2 H), 6.66 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.78 (dt, *J*=6.9, 1.9 Hz, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.29 (dd, *J*=8.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.59 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H), 9.18 - 9.22 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H). Este compuesto racémico se purificó de nuevo mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H de 5 μm (250 x 20 mm; fase móvil: 0.3% de iPrNH₂, 60% de CO₂, 40% de EtOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 7** (45.8 mg, 10% de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 6.39 (s a, 2 H), 6.64 (s a, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.78 (s a, *J*=7.2 Hz, 1 H), 8.05 (s a, 1 H), 8.30 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.60 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H), 9.20 - 9.22 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H); y el **compuesto 8** (46.5 mg, 10% de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.29 (s a, 2 H), 6.41 (s a, 2 H), 6.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.77 - 7.80 (m, 1 H), 8.05 (s a, 1 H), 8.30 (dd, *J*=8.2, 0.7 Hz, 1 H), 8.60 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H), 9.19 - 9.24 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H); ambos como sólidos blancos.

Ejemplo B6

Preparación del **compuesto 9**: sal trifluoroacetato de la [3-(4-amino-3-bromo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido *rac*-5-cianopiridin-2-carboxílico

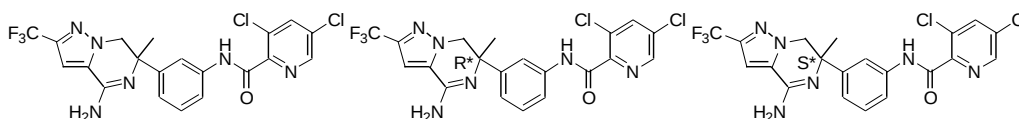


Se añadió ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (23.6 mg, 0.16 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (51.9 mg, 0.19 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A20** (50 mg, 0.16 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP C18 XSelect 19 x 100 5 um; fase móvil: gradiente de un 80% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 20% de CH₃CN a un 0% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 100% de CH₃CN) para obtener el **compuesto 9** (9.8 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.75 (s, 3 H), 4.74 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.40 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.87 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.00 (s a, 1 H), 8.29 (dd, *J*=8.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.60 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.78 (s a, 1 H), 9.21 (dd, *J*=2.0, 0.9 Hz, 1 H), 9.70 (s a, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 11.23 (s a, 1 H).

Ejemplo B7

Preparación del **compuesto 10**: [3-(4-amino-6-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido *rac*-3,5-dicloropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 11**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 12**: (*S*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-2-trifluorometil-6,7-

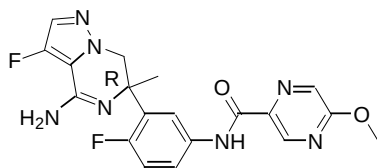
dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)fenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 3,5-dicloro-2-piridincarboxílico (70 mg, 0.366 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (119 mg, 0.431 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A28** (111 mg, 0.359 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O, se sonicó, se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener el **compuesto 10** (95 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. Este compuesto racémico se purificó de nuevo mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H de 5 µm (250 x 20 mm; fase móvil: 0.3% de iPrNH₂, 70% de CO₂, 30% de iPrOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 11** (40 mg, 23% de rendimiento), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.42 (s, 3 H), 4.35 - 4.47 (m, 2 H), 6.61 (s a, 2 H), 7.09 (s a, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.83 (s a, 1 H), 8.43 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.72 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H); y el **compuesto 12** (38 mg, 22% de rendimiento), cuyo ¹H RMN concordaba con el del **compuesto 11**.

Ejemplo B8

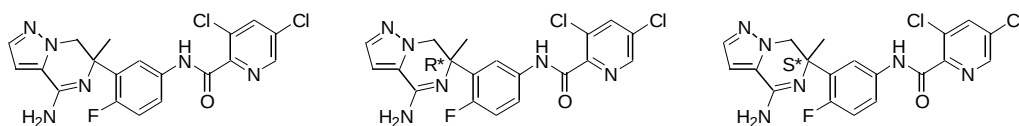
Preparación del **compuesto 13**: (*R*)-[3-(4-amino-3-fluoro-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (120 mg, 0.78 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (233 mg, 0.841 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A39** (212 mg, 0.764 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener un sólido blanco. El sólido se trató con DIPE para obtener el **compuesto 13** (155 mg, 49%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 1.59 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.28 (s a, J=13.0 Hz, 1 H), 4.51 (s a, J=13.0 Hz, 1 H), 5.04 (s a, 2 H), 7.09 (dd, J=11.6, 9.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.84 - 7.97 (m, 2 H), 8.12 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.99 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 9.51 (s a, 1 H).

Ejemplo B9

Preparación del **compuesto 14**: [3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido *rac*-3,5-dicloropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 15**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 16**: (*S*^{*})-[3-(4-amino-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 3,5-dicloropiridin-2-carboxílico

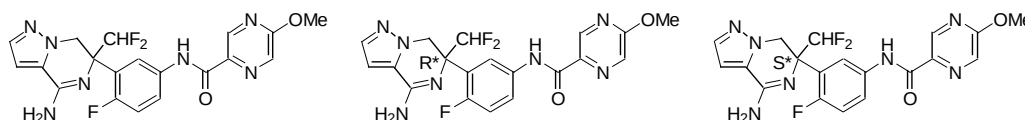


Se añadió ácido 3,5-dicloro-2-piridincarboxílico (75.5 mg, 0.393 mmol) a una solución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (128 mg, 0.463 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A49** (100 mg, 0.386 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O, se sonicó, se filtró y se secó al vacío a 50 °C. El compuesto resultante se purificó en partes mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM) para obtener, tras tratar con AcOEt y DIPE, el **compuesto 14** (95 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. Este compuesto racémico se purificó de nuevo mediante SFC preparativa en una columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 x 20 mm; fase móvil: 0.3% de iPrNH₂, 85% de CO₂, 15% de EtOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 15** (38 mg, 23% de rendimiento), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1.58 (s, 3 H), 2.52 (s a, 2 H), 4.41 (s a, J=13.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J=13.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.43 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.7, 8.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=6.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J=8.8, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 9.71 (s a, 1 H) y el **compuesto 16** (40 mg, 24% de rendimiento), cuyo ¹H RMN concordaba con el del **compuesto 15**.

Ejemplo B10

Preparación del **compuesto 17**: [3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido *rac*-5-metoxipirazin-2-carboxílico y del **compuesto 18**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido

5-metoxipirazin-2-carboxílico y el **compuesto 19**: (S*)-[3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico

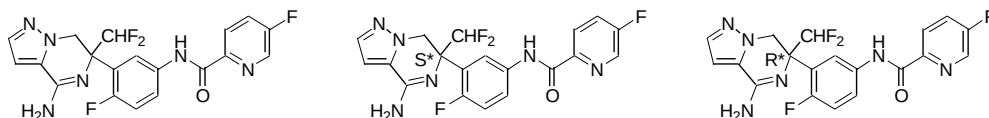


Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (187.9 mg, 1.219 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (337 mg, 1.219 mmol) en MeOH (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A58** (300 mg, 1.016 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y a continuación se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. Se indujo la precipitación de parte del producto con DCM y el material crudo restante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH₃ 7 M en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto resultante se combinó con el obtenido de la precipitación, y se lavó con heptano, se sonicó y se filtró para obtener el **compuesto 17** (278 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. Este compuesto racémico se purificó de nuevo mediante SFC preparativa en una columna Chiralcel OD-H de 5 µm (250 x 20 mm; fase móvil: 0.3% de iPrNH₂, 70% de CO₂, 30% de EtOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 18** (103 mg, 23% de rendimiento), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4.03 (s, 3 H) 4.58 (s a, *J*=13.6 Hz, 1 H) 4.75 (s a, *J*=13.6 Hz, 1 H) 6.27 (t, *J*=55.5 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.93 (s a, 2 H) 7.20 (dd, *J*=11.8, 9.0 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.78 (dt, *J*=8.4, 3.6 Hz, 1 H) 8.17 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1 H) 8.42 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 10.51 (s, 1 H); y el **compuesto 19** (102 mg, 23% de rendimiento), cuyo ¹H NMR concordada con el del **compuesto 18**.

Ejemplo B11

Preparación del **compuesto 20**: [3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-

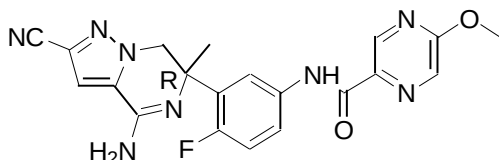
dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido *rac*-5-fluoropiridin-2-carboxílico y el **compuesto 21**: (*S*^{*})-[3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico y del **compuesto 22**: (*R*^{*})-[3-(4-amino-6-difluorometil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (74.5 mg, 0.528 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (146 mg, 0.528 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A58** (130 mg, 0.44 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y a continuación se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH₃ 7 M en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto resultante se lavó con heptano, se sonicó y se filtró para obtener el **compuesto 17** (112 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. Este compuesto racémico se purificó de nuevo mediante SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H (5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 70% de iPrNH₂, 30% de CO₂, 0.3% de iPrOH). Se recogieron las fracciones deseadas para cada enantiómero y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto 21** (41 mg, 22% de rendimiento), cuyo ¹H NMR concordaba con el del **compuesto 22** y del **compuesto 22** (43 mg, 23% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 4.74 (s a, *J*=13.4 Hz, 1 H), 6.26 (t, *J*=55.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 6.93 (s a, 2 H), 7.20 (dd, *J*=12.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.79 (ddd, *J*=8.8, 3.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.98 (td, *J*=8.7, 2.9 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1 H), 8.21 (dd, *J*=8.8, 4.6 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 10.62 (s a, 1 H).

Ejemplo B12

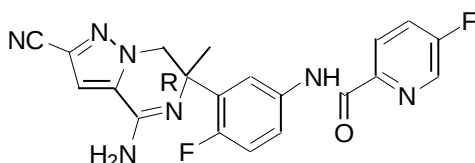
Preparación del **compuesto 23**: (*R*)-[3-(4-amino-2-ciano-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (95.4 mg, 0.619 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (171.3 mg, 0.619 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A63** (160 mg, 0.563 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 horas y a continuación se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y se agitó durante unos minutos. Posteriormente, la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener, tras secar, el **compuesto 23** (115 mg, 49% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 1.58 (s, 3 H), 1.66 (s a, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 4.47 (s a, *J*=13.6 Hz, 1 H), 4.66 (s a, *J*=13.3 Hz, 1 H), 6.81 (s a, 1 H), 7.09 (dd, *J*=11.6, 9.0 Hz, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.97 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.49 (s a, 1 H).

Ejemplo B13

Preparación del **compuesto 24**: (*R*)-[3-(4-amino-2-ciano-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico

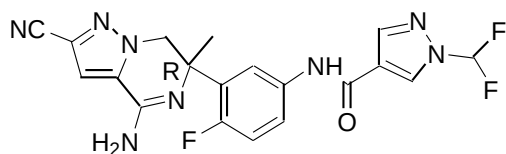


Se añadió ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (87.4 mg, 0.619 mmol) a

una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (171.3 mg, 0.619 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A63** (160 mg, 0.563 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 horas y a continuación se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y se agitó durante unos minutos. Posteriormente, la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un aceite que se lavó con DIPE. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el **compuesto 24** (95 mg, 41% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1.58 (s a, 3 H) 4.46 (s a, J=13.4 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 4.90 (s a, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.10 (dd, J=11.8, 8.8 Hz, 1 H) 7.60 (td, J=8.3, 2.8 Hz, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H) 7.96 (dd, J=7.1, 2.7 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=8.7, 4.5 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 9.80 (s a, 1 H).

Ejemplo B14

Preparación del **compuesto 25**: (*R*)-[3-(4-amino-2-ciano-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 1-difluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

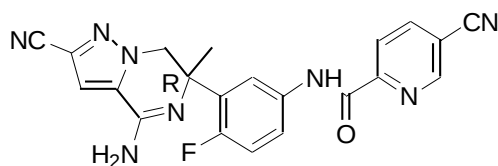


Se añadió ácido 1-difluorometil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (82.7 mg, 0.51 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (155 mg, 0.561 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A63** (145 mg, 0.51 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas y a continuación se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y se agitó durante unos minutos. Posteriormente, la mezcla se extrajo con DCM. La capa

orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un aceite que se lavó con heptano. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el **compuesto 25** (100 mg, 46% de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 1.58 (s, 3 H) 4.47 (s a, $J=13.3$ Hz, 1 H) 4.65 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H) 4.94 (s a, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=11.6, 9.0$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=60.4$ Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 1 H) 7.88 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=6.8, 2.2$ Hz, 1 H) 8.62 (s a, 1 H).

Ejemplo B15

Preparación del **compuesto 26**: (*R*)-[3-(4-amino-2-ciano-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico

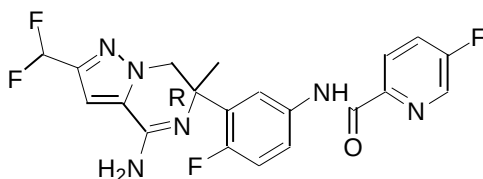


Se añadió ácido 5-ciano-2-piridincarboxílico (79.7 mg, 0.538 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (163.8 mg, 0.592 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una solución del **intermedio A63** (153 mg, 0.538 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas y a continuación se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 y se agitó durante unos minutos. Posteriormente, la mezcla se extrajo con DCM . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un aceite que se lavó con heptano. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el **compuesto 26** (63 mg, 28% de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square$ ppm 1.47 (s a, 3 H) 4.43 - 4.55 (m, 2 H) 6.76 (s a, 2 H) 7.20 (dd, $J=11.8, 9.0$ Hz, 1 H) 7.27 (s a, 1

H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 8.10 (s a, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 9.18 (s a, 1 H) 10.81 (s a, 1 H).

Ejemplo B16

Preparación del **compuesto 27**: (*R*)-[3-(4-amino-2-difluorometil-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico

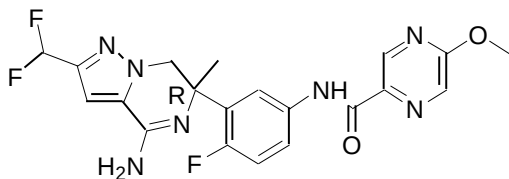


Se añadió ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (68 mg, 0.485 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (148 mg, 0.533 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A70** (150 mg, 0.485 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, y a continuación se concentró al vacío en un baño de hielo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (carga seca, gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un sólido blanquecino, que se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa en una columna C18 Sunfire (30 x 100, 5 μ m; fase móvil: gradiente de un 80% de solución de TFA al 0.1% TFA en H₂O con un 20% de CH₃CN a un 0% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 100% de CH₃CN) para obtener el **compuesto 27** (57 mg, 33%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (s a, 3 H), 4.79 (s a, $J=13.9$ Hz, 1 H), 5.02 (s a, $J=13.3$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J=54.3$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=12.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.46 (s a, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.93 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.98 (td, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H), 9.33 (s a, 1 H), 10.07 (s a, 1 H), 10.80 (s a, 1 H), 11.09 (s a, 1 H).

Ejemplo B17

Preparación del **compuesto 28**: [3-(4-amino-2-difluorometil-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido (*R*)-5-

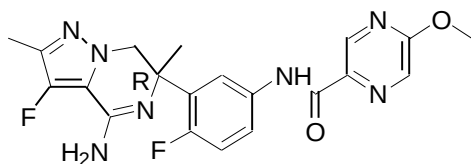
metoxipirazin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (75 mg, 0.485 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (148 mg, 0.533 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A70** (150 mg, 0.485 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, y a continuación se concentró al vacío en un baño de hielo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (carga seca, gel de sílice; MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un sólido blanquecino, que se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa en una columna C18 Sunfire (30 x 100, 5 μ m; fase móvil: gradiente de un 80% de solución de TFA al 0.1% TFA en H₂O con un 20% de CH₃CN a un 0% de solución de TFA al 0.1% en H₂O con un 100% de CH₃CN) para obtener el **compuesto 27** (32 mg, 12%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.85 (s a, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.80 (s a, *J*=13.9 Hz, 1 H) 5.03 (s a, *J*=12.7 Hz, 1 H) 7.12 (t, *J*=54.3 Hz, 1 H) 7.31 (dd, *J*=11.8, 9.0 Hz, 1 H) 7.47 (s a, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 7.96 (dd, *J*=7.4, 2.2 Hz, 1 H) 8.42 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) 9.32 (s a, 1 H) 10.09 (s a, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 11.08 (s a, 1 H).

Ejemplo B18

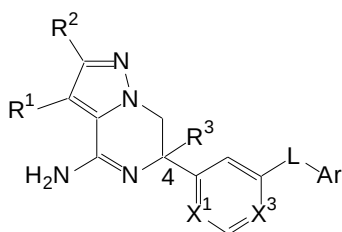
Preparación del **compuesto 29**: (*R*)-[3-(4-amino-3-fluoro-2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-4-fluorofenil]amida del ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico



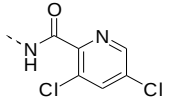
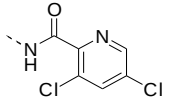
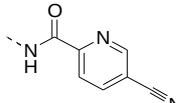
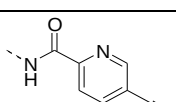
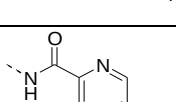
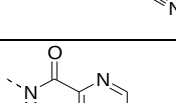
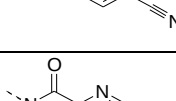
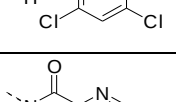
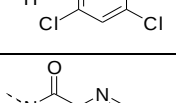
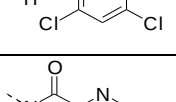
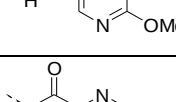
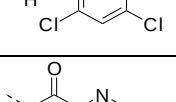
Se añadió ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (97 mg, 0.631 mmol) a

una mezcla de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (175 mg, 0.631 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución del **intermedio A73** (175 mg, 0.601 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se suspendió en DCM y se trató con Na₂CO₃ ac. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice; NH₃ 7 M en MeOH/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener el **compuesto 29** (195 mg, 76%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.45 (s a, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.18 (s a, *J*=13.0 Hz, 1 H), 4.24 (s a, *J*=12.4 Hz, 1 H), 6.26 (s a, 2 H), 7.17 (dd, *J*=12.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 8.04 (d s, *J*=5.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 10.46 (s a, 1 H).

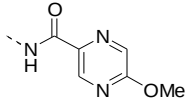
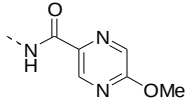
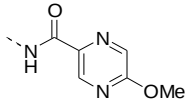
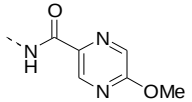
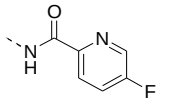
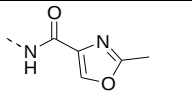
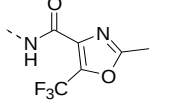
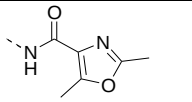
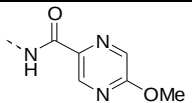
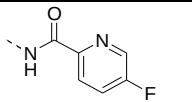
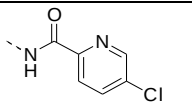
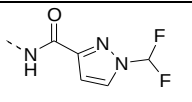
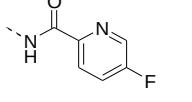
Tabla 1

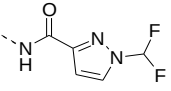
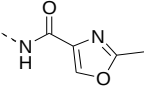


Cmp N.º	Ej. N.º	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ³	---L-Ar	Estereoquímica en C ₄ /sal
1	B1	H	H	CH ₃	CH	CH		R / CF ₃ COOH
2	B2	H	H	CH ₃	CH	CH		RS
3	B3	H	H	CH ₃	CH	CH		RS

Cmp N.º	Ej. N.º	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ³	---L-Ar	Estereoquímica en C ₄ /sal
4	B4	H	H	CH ₃	CH	CH		S*
5	B4	H	H	CH ₃	CH	CH		R*
6	B5	H	H	CH ₃	CH	CH		RS
7	B5	H	H	CH ₃	CH	CH		R*
8	B5	H	H	CH ₃	CH	CH		S*
9	B6	Br	H	CH ₃	CH	CH		RS / CF ₃ COOH
10	B7	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		RS
11	B7	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		R*
12	B7	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		S*
13	B8	F	H	CH ₃	CH	CH		R
14	B9	H	H	CH ₃	CF	CH		RS
15	B9	H	H	CH ₃	CF	CH		R*

Cmp N.º	Ej. N.º	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ³	---L-Ar	Estereoquímica en C ₄ /sal
16	B9	H	H	CH ₃	CF	CH		S*
17	B10	H	H	CHF ₂	CF	CH		RS
18	B10	H	H	CHF ₂	CF	CH		R*
19	B10	H	H	CHF ₂	CF	CH		S*
20	B11	H	H	CHF ₂	CF	CH		RS
21	B11	H	H	CHF ₂	CF	CH		R*
22	B11	H	H	CHF ₂	CF	CH		S*
23	B12	H	CN	CH ₃	CF	CH		R
24	B13	H	CN	CH ₃	CF	CH		R
25	B14	H	CN	CH ₃	CF	CH		R
26	B15	H	CN	CH ₃	CF	CH		R
27	B16	H	CHF ₂	CH ₃	CF	CH		R / CF ₃ COOH
28	B17	H	CHF ₂	CH ₃	CF	CH		R / CF ₃ COOH

Cmp N.º	Ej. N.º	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ³	---L-Ar	Estereoquímica en C ₄ /sal
29	B18	F	CH ₃	CH ₃	CF	CH		R
30	B11	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		RS
31	B11	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		S*
32	B11	H	CF ₃	CH ₃	CH	CH		R*
33	B2	F	H	CH ₃	CF	CH		R
34	B2	F	H	CH ₃	CF	CH		R
35	B2	F	H	CH ₃	CF	CH		R
36	B2	F	H	CH ₃	CF	CH		R
37	B2	Cl	H	CH ₃	CF	CH		R
38	B2	Cl	H	CH ₃	CF	CH		R
39	B16	H	CHF ₂	CH ₃	CF	CH		R
40	B16	H	CHF ₂	CH ₃	CF	CH		R
41	B2	F	CH ₃	CH ₃	CF	CH		RS

Cmp N.º	Ej. N.º	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ³	---L-Ar	Estereoquímica en C ₄ /sal
42	B2	F	CH ₃	CH ₃	CF	CH		R
43	B6	H	CN	CH ₃	CF	CH		R

C. Parte analítica

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o un Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, que operaban a 400 MHz y 500 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos (□) se indican en partes por millón (ppm) campo abajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

Método de LCMS

Para la caracterización por (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se emplearon los siguientes métodos.

Procedimiento general A para el equipo Acquity-SQD

La medición por UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) se llevó a cabo utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía un organizador de muestras, una bomba binaria con un desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los respectivos métodos. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron en un detector SQD de cuadrupolo único mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.1 segundo con un retardo entre canales de 0.08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 3.0 kV. El voltaje del cono fue de 25 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Método 1:

Además del procedimiento general A: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm) de Waters, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min, a 50 °C, sin desviación al detector MS. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: 95% de A (0.5 g/L de solución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), de un 40% de A con un 60% de B en 3.8 minutos, a un 5% de A con un 95% de B en 4.6 minutos, con un tiempo de mantenimiento de 5.0 minutos. Volumen de inyección = 2.0 μL .

Método 2:

Además del procedimiento general A: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1.8 μm , 2.1 x 50 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min, a 50 °C, sin desviación al detector MS. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: 95% de A (0.5 g/L de solución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 5% de B (acetonitrilo), de un 40% de A con un 60% de B en 1.2 minutos, a un 5% de A con un 95% de B en 1.8 minutos, con un tiempo de mantenimiento de 2.0 minutos. Volumen de inyección = 2.0 μL .

Método 3:

El mismo gradiente que en el *método 1*; columna empleada: RRHD Eclipse Plus-C18 (1.8 μm , 2.1 x 50 mm) de Agilent.

Procedimiento general B para los equipos HP 1100-MS (TOF, SQD o MSD)

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con un desgasificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los métodos respectivos. El detector MS detector (SQD, TOF o MSD) estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización o una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La fuente de temperatura se mantuvo a 140 °C o 100 °C. La adquisición de datos se llevó a

cabo con el software MassLynx-Openlynx o el software Chemsation-Agilent Data Browser.

B1: Los espectros de masas se adquirieron en un detector MSD de cuadrupolo único en modo APCI realizando un barrido de 100 a 1000 en 0.99 segundos, tamaño de paso de 0.30 y anchura máxima de 0.10 minutos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 3.0 Kv, el voltaje del fragmentador fue de 70V para los modos de ionización positivo y negativo, y la intensidad Corona fue de 4 μ A.

B2: Los espectros de masas se adquirieron en un detector SQD de cuadrupolo único mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.1 segundo con un retardo entre canales de 0.08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 3.0 kV. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo.

B3: Los espectros de masas se adquirieron en un detector de tiempo de vuelo (TOF) mediante un barrido de 100 a 750 en 0.5 segundos con un tiempo mínimo de lectura de 0.3 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positivo y de 2.9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar empleada para la calibración interna del detector de masas.

Método 4:

Además del procedimiento general B1: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μ m, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: de un 95% de A (NH_4AcO 6.5 mM en 95/5 de $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) con un 5% de B (ACN), que se mantuvo durante 0.2 minutos, a un 100% de B en 3.0 minutos, que se mantuvo durante 3.15 minutos, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 3.3 minutos hasta los 5.0 minutos. Volumen de inyección = 2 μ L.

Método 5:

Además del procedimiento general B2: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μ m, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con

una tasa de flujo de 1.0 mL/min. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: de un 95% de A (NH_4AcO 6.5 mM en 95/5 de $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) con un 5% de B (1/1 de ACN/MeOH), que se mantuvo durante 1 minutos, a un 100% de B en 5.0 minutos, que se mantuvo durante 5.15 minutos, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 5.30 minutos hasta los 7.0 minutos. Volumen de inyección = 2 μL .

Método 6:

Además del procedimiento general B3: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3.5 μm , 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una tasa de flujo de 1.0 mL/min. Las condiciones de gradiente empleadas son las siguientes: de un 95% de A (NH_4AcO 6.5 mM en 95/5 de $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$) con un 5% de B (ACN), que se mantuvo durante 0.2 minutos, a un 100% de B en 3.0 minutos, que se mantuvo durante 3.15 minutos, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 3.3 minutos hasta los 5.0 minutos. Volumen de inyección = 2 μL .

Procedimiento general C

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un módulo 1100 de Agilent que comprendía una bomba, un detector de haz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada = 220 nm), un calentador para la columna y una columna según se especifique en los respectivos métodos más adelante. El flujo procedente de la columna se desvió a un Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector MS estaba configurado con un API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja del capilar fue de 2500 V para el modo de ionización positivo y de 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación fue de 50 V. La temperatura del gas desecante se mantuvo a 350 °C con un flujo de 10 L/min.

Método 7:

Además del procedimiento general C: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm de 5 μm con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: H_2O con un 0.1% de TFA; fase móvil B: ACN con un 0.05% de TFA). En primer lugar,

se mantuvo un 100% de A durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente de un 40% de A y un 60% de B en 4 minutos, y se mantuvo durante 2.5 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 μ L. La temperatura del horno fue de 50 °C. (polaridad de MS: positiva).

Método 8:

Además del procedimiento general C: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Ultimate XB-C18, 50x2.1 mm de 5 μ m con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/L de NH_4HCO_3 ; fase móvil D: ACN). En primer lugar, se mantuvo un 100% de C durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente de un 40% de C y un 60% de D en 4 minutos, y se mantuvo durante 2.5 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 μ L. La temperatura del horno fue de 50 °C. (polaridad de MS: positiva).

Procedimiento general D

La medición por UHPLC se llevó a cabo utilizando un sistema de LCMS Shimadzu 2010 que comprendía una bomba, un detector de haz de fotodiodos (PAD) (longitud de onda utilizada = 220 nm), un horno para la columna y una columna según se especifique en los respectivos métodos más adelante. El flujo procedente de la columna se desvió a un detector MSD Shimadzu 2010. El detector MS estaba configurado con un API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000. El voltaje de la interfaz fue de 4500 V para el modo de ionización positiva. El flujo de gas nebulizante fue de 1.5 L/min. La temperatura de CDL (línea de desolvatación curvada con capilar calentado) fue de 250 °C y el voltaje de CDL fue de 30 V. La temperatura del bloque de calor fue de 200 °C. El voltaje del detector fue de 1500 V.

Método 9:

Además del procedimiento general D: La UHPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Xtimate C18 (30x 2.1mm 3.0 μ m) con una tasa de flujo de 1.2 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (A: H_2O con un 0.15% de TFA; B: ACN con un 0.75% de TFA). En primer lugar, se mantuvo un 100% de A durante 1 min. A continuación, se aplicó un gradiente hasta un 40% de A y un

60% de B en 0.9 min, se mantuvo hasta 1.5 min, y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 1.51 min hasta 2.0 min. Se emplearon volúmenes de inyección típicos de 1.0 μ L. La temperatura del horno fue de 50 °C. (polaridad de MS: positiva).

Procedimiento general E

La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con degasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los respectivos métodos más adelante, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron en un detector de espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Quattro (Waters) mediante un barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos con un retardo entre barridos de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C. El voltaje del cono fue de 20V para el modo de ionización positivo y para el negativo. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx (Waters).

Método 10:

Además del procedimiento general E: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna fenilo-hexilo Acquity BEH de Waters (partículas híbridas con puente de etilsiloxano/ sílice) (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de NH_4AcO 7 mM/5% de ACN; fase móvil B: 100% de ACN) para un análisis con unas condiciones de gradiente de un 84.2% de A y un 15.8% de B (se mantuvo durante 0.49 minutos) a un 10.5% de A y un 89.5% de B en 2.18 minutos, se mantuvo durante 1.94 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.73 min, manteniéndolas durante 0.73 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 mL.

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o rangos de fusión, y se obtienen con

incertidumbres experimentales que están normalmente asociadas con este método analítico.

Equipo FP 81HT/FP90 – FP62 de Mettler (indicado como FP90 y FP62 en la Tabla 2)

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un equipo FP62 de Mettler o un FP81HT/FP90 de Mettler. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Tabla 2: Datos analíticos – t_R significa tiempo de retención (en min); $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto; método se refiere al método empleado para (LC)MS.

Comp. N.º	t_R	$[M+H]^+$	Método	Punto de fusión
1	1.55	338	3	n.d.
2	1.6	381	3	n.d.
3	1.58	415	3	94.4 °C (FP62)
4	2.25	415	10	212.2 °C (FP62)
5	2.25	415	10	186.3 °C (FP62)
6	1.18	372	3	221.6 °C (FP62)
7	1.98	372	10	281.8 °C (FP62)
8	1.99	372	10	248.8 °C (FP62)
9	1.98	450	3	147.4 °C (FP62)
10	3.60	483	5	>300 °C (FP90)
11	2.90	483	10	147.8 °C (FP62)
12	2.90	483	10	221.8 °C (FP62)
13	0.97	414	2	99.4 °C (FP90)
14	1.74	433	3	n.d.
15	2.37	433	10	>300 °C (FP90)
16	2.37	433	10	>300 °C (FP90)
17	1.90	432	3	263.4 °C (FP90)
18	2.45	432	10	248 °C (FP90)

Comp. N.º	t _R	[M+H] +	Método	Punto de fusión
19	2.45	432	10	279.9 °C (FP90)
20	1.94	419	3	236.9 °C (FP90)
21	2.48	419	10	n.d.
22	2.49	419	10	220.4 °C (FP90)
23	2.26	421	3	276.3 °C (FP90)
24	2.29	408	3	186.4 °C (FP90)
25	2.23	433	3	180 °C (FP90)
26	2.18	446	3	n.d.
27	2.14	428	3	n.d.
28	2.18	429	3	n.d.
29	2.25	415	3	>300 °C (FP90)
30	3.31	446	5	n.d.
31	2.72	446	10	220.9 °C (FP62)
32	2.72	446	10	220 °C (FP62)
33	0.99	401	2	186 °C (FP90)
34	1.47	387	3	187 °C (FP62)
35	3.24	455	5	87.2 °C (FP62)
36	2.75	401	5	109.8 °C (FP62)
37	2.24	430	3	108.8 °C (FP90)
38	2.32	417	3	>300 °C (FP90)
39	2.53	449	3	n.d.
40	2.04	454	3	n.d.
41	2.18	415	3	n.d.
42	1.94	436	3	n.d.
43	1.86	394	3	n.d.

n.d. significa no determinado

Métodos de SFCMS

Procedimiento general A para los métodos SFC-MS

La medición por SFC se llevó a cabo utilizando un sistema Analytical SFC de Berger Instruments (Newark, DE, USA) que comprendía un módulo de

control de bomba dual (FCM-1200) para suministrar dióxido de carbono (CO_2) y un modificador, un módulo de control térmico para calentar la columna (TCM2100) con un control de temperatura en el rango de 1-150 °C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE. UU.) para seis columnas diferentes. El detector de haz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) dispone de una celda de flujo de alta presión (de hasta 400 bar) y está configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE. UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE. UU.) con una interfaz de electronebulización Z está acoplado con el sistema SFC. El control del instrumento, la recopilación de datos y el procesamiento se realizaron con una plataforma integrada constituida por el software SFC ProNTTo y el software Masslynx.

Método 1:

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD-H (4.6 mm x 500 mm) a 50 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es CO_2 , 20% de MeOH (que contenía un 0.2% de $i\text{PrNH}_2$) manteniéndola durante 15.00 min, modo isocrático.

Procedimiento general B

La medición por SFC se llevó a cabo utilizando un sistema Analytical SFC de Berger instruments (Newark, DE, EE. UU.) que comprendía un módulo de control de fluido de bomba dual FCM-1200 para suministrar dióxido de carbono (CO_2) y un modificador, un muestreador de líquidos automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar la columna desde temperatura ambiente hasta 80 °C. Se empleó un detector de haz de fotodiodos Agilent 1100 UV que disponía de una celda de flujo de alta presión que soportaba una presión de hasta 400 bares. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización a presión atmosférica. Los siguientes son los parámetros de ionización para el espectrómetro de masas ZQ de Waters: corona: 9 μA , temp. de la fuente: 140 °C, cono: 30 V, temp. de la sonda: 450 °C, extractor: 3 V, 400L/h del gas de desolvatación, 70 L/h del gas del cono. Se

empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Método 2:

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil era CO₂, 60% de etanol, 40% de EtOH (que contenía un 0.3% de iPrNH₂) manteniéndola durante 7 min.

Tabla 3: Datos analíticos de SFC – t_R significa tiempo de retención (en min); $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto; método se refiere al método empleado para el análisis por SFC/MS de los compuestos enantioméricamente puros.

Comp. N.º	t_R	$[M+H]^+$	% de área UV	Método	Isómero Orden de elución*	ee (%)
Intermedio A6(S)	5.35	230	100	1	A	-
Intermedio A6(R)	6.88	230	100	1	B	-
4	3.17	415	100	2	A	-
5	4.17	415	100	2	B	-
7	1.92	372	100	2	A	-
8	3.05	372	100	2	B	-
11	4.95	483	100	3	B	-
12	4.01	483	100	3	A	-
15	4.14	433	100	4	A	-
16	5.17	433	100	4	B	-
18	3.07	432	100	5	A	-
19	4.15	432	100	5	B	-
21	2.81	419	100	3	A	-
22	4.17	419	100	3	B	-
27	4.37	433	89.33	6	A	79

Comp. N.º	t _R	[M+H] ⁺	% de área UV	Método	Isómero Orden de elución*	ee (%)
28	4.97	446	70.11	7	A	40
31	3.33	446	100	3	A	-
32	3.90	446	99.44	3	B	-
39	5.20	449	91.51	6	A	83
40	3.40	454	93.61	7	A	88

*A se refiere al primer isómero que se eluye. B se refiere al segundo isómero que se eluye. El ee se evaluó en el caso de los compuestos que no eran enantioméricamente puros.

Rotaciones ópticas:

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: $[\alpha]_D^{t^\circ\text{C}}$ (c g/100 mL, disolvente).

Tabla 4: Datos analíticos – Valores de rotación óptica para los compuestos enantioméricamente puros

Comp. N.º	$[\alpha]_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
4	+20.3	589	0.56	DMF	20
5	-31.6	589	0.5	DMF	20
7	-70.7	589	0.45	DMF	20
8	+45.6	589	0.41	DMF	20
11	12.0	589	0.50	MeOH	20
12	-18.8	589	0.50	MeOH	20
13	83.7	589	0.55	DMF	20
18	136.8	589	0.51	DMF	20
19	-140.8	589	0.50	DMF	20
21	-126.7	589	0.51	DMF	20
22	115.2	589	0.54	DMF	20
23	144.4	589	0.50	DMF	20

Comp. N.º	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
24	111.4	589	0.51	DMF	20
25	121.1	589	0.50	DMF	20
29	111.0	589	0.51	DMF	20
31	17.9	589	0.50	MeOH	20
32	-26.4	589	0.50	MeOH	20
33	56.6	589	0.65	DMF	20
35	81.5	589	0.50	DMF	20
37	29.2	589	0.52	DMF	20
38	14.8	589	0.49	DMF	20
41	65.2	589	0.50	DMF	20
42	77.1	589	0.50	DMF	20

n.d. significa no determinado

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos que se proporcionan en la presente invención son inhibidores de la enzima 1 que escinde APP por el sitio β (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es relevante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que la producción y la acumulación de péptidos β -amiloides ($A\beta$) a partir de la proteína precursora de β -amiloides (APP) son un factor clave para la aparición y el avance de la ED. El $A\beta$ se produce a partir de la proteína precursora de β -amiloide (APP) mediante la escisión secuencial en el extremo N- y C-terminal del dominio $A\beta$ por acción de la β -secretasa y γ -secretasa, respectivamente.

Cabe esperar que los compuestos de fórmula (I) ejerzan efecto sustancialmente sobre BACE1 en virtud de su capacidad para inhibir la actividad enzimática. En la Tabla 3 se muestra el comportamiento de este tipo de inhibidores evaluados en un ensayo bioquímico basado en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) y un ensayo alisa celular en células SKNBE2, el cual se describe más adelante, y que son adecuados para identificar este tipo de compuestos y, más particularmente, los compuestos de

acuerdo con la fórmula (I).

Ensayo bioquímico basado en FRET

Este ensayo es un ensayo basado en el ensayo de la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato de este ensayo es un péptido de 13 aminoácidos derivado de la APP que contiene la mutación 'sueca' Lys-Met/Asn-Leu del sitio de escisión por acción de la β -secretasa en la proteína precursora de amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: El ácido (7-metoxicoumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y de emisión a 405 nm, y el 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor extintor de la fluorescencia patentado. La distancia entre estos dos grupos se ha seleccionado de modo que al someterlos a excitación con luz, la energía fluorescente del donante sea extinguida de forma significativa por el aceptor, mediante la transferencia de energía por resonancia. Tras la escisión por acción BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo extintor de la fluorescencia Dnp, lo cual restaura la producción de fluorescencia total del donante. El incremento de la fluorescencia está relacionada de forma lineal con la tasa de proteólisis (Koike H *et al.* *J. Biochem.* **1999**, 126, 235-242).

Resumiendo, en un formato de 384 pocillos, se incuba la proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 1 $\mu\text{g/mL}$ durante 120 min a temperatura ambiente con sustrato 10 μM en tampón de incubación (tampón citrato 40 mM, pH 5.0, 0.04% de PEG, 4% de DMSO) en ausencia o presencia de compuesto. A continuación, la cantidad de proteólisis se mide directamente midiendo la fluorescencia a T=0 y T=120 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU, como diferencia entre T120 y T0

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de controlmin respecto a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de CI_{50} (concentración inhibitoria que provoca un 50% de inhibición de la actividad).

LC = mediana de los valores de control bajos

= control bajo: reacción sin enzima

HC = mediana de los valores de control altos

= control alto: reacción con enzima

% de efecto = $100 - [(muestra-LC) / (HC-LC) * 100]$

% de control = $(muestra / HC) * 100$

% de controlmin = $(muestra-LC) / (HC-LC) * 100$

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 5

Comp. N.º	Ensayo bioquímico basado en FRET pCl₅₀
1	6.28
2	7.08
3	7.33
4	4.67
5	7.43
6	7.25
7	7.75
8	4.86
9	5.1
10	7.2
11	7.55
12	5.06
13	7.14
14	7.45
15	7.73
16	5.98
17	7.24
18	7.65
19	5.01
20	7.18
21	<4.52
22	7.59

Comp. N.º	Ensayo bioquímico basado en FRET pCl ₅₀
23	7.4
24	7.49
25	7.56
26	7.31
27	7.22
28	7.16
29	7.09
30	6.77
31	4.97
32	7.20
33	7.19
34	7.23
35	6.91
36	7.04
37	5.86
38	6.03
39	7.39
40	7.28
41	6.93
42	7.12
43	7.53

Ensayo alisa celular en células SKNBE2

En dos ensayos alisa, se cuantifican los niveles de A β total y A β 42 producidos y secretados al medio de las células SKNBE2 de neuroblastoma humano. El ensayo se basó en las SKNBE2 de neuroblastoma humano que expresan la proteína precursora de amiloide natural (hAPP695). Los compuestos se diluyeron y añadieron a estas células, se incubaron durante 18 horas y a continuación se realizaron mediciones de A β 42 y A β total. A β total y A β 42 se miden mediante alisa de tipo sándwich. alisa es un ensayo de tipo

sándwich que emplea un anticuerpo AbN/25 biotinilado adherido a microesferas recubiertas de estreptavidina y microesferas aceptoras conjugadas con el anticuerpo Ab4G8 o cAb42/26 para detectar A β total y A β 42 respectivamente. En presencia de A β total o A β 42, las microesferas llegan a estar muy próximas. La excitación de las microesferas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que estimula una cascada de transferencia de energía en las microesferas aceptoras, lo cual hace que se emita luz. La emisión de luz se mide después de incubar durante 1 hora (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de controlmin respecto a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de CI₅₀ (concentración inhibitoria que provoca un 50% de inhibición de la actividad).

LC = mediana de los valores de control bajos

= control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el alisa

HC = mediana de los valores de control altos

= control alto: células preincubadas sin compuesto

% de efecto = $100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

% de control = $(muestra / HC) * 100$

% de controlmin = $(muestra - LC) / (HC - LC) * 100$

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 6

Comp. N.º	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβ42 pCI₅₀	Ensayo alisa celular en células SKNBE2 Aβtotal pCI₅₀
1	7.03	7
2	8.49	8.61
3	8.49	8.47
4	5.84	5.84

Comp. N.º	Ensayo αlisa celular en células SKNBE2 Aβ42 pCI₅₀	Ensayo αlisa celular en células SKNBE2 Aβtotal pCI₅₀
5	8.59	8.55
6	8.24	8.29
7	8.66	8.69
8	6.13	6.13
9	6.00	6.06
10	7.78	7.81
11	7.94	8.01
12	5.64	5.75
13	8.17	8.26
14	8.87	8.93
15	9.33	9.37
16	7.66	7.74
17	7.40	7.48
18	7.52	7.54
19	5.28	5.13
20	7.07	7.18
21	<5	<5
22	7.17	7.21
23	8.75	8.71
24	8.48	8.41
25	8.88	8.87
26	8.83	8.84
27	8.15	8.17
28	8.28	8.20
29	7.79	7.77
30	7.43	7.45
31	5.58	5.61
32	7.76	7.84

Comp. N.º	Ensayo αlisa celular en células SKNBE2 Aβ42 pCI₅₀	Ensayo αlisa celular en células SKNBE2 Aβtotal pCI₅₀
33	8.09	8.14
34	7.83	7.78
35	7.33	7.30
36	7.56	7.53
37	6.03	6.07
38	6.16	6.22
39	8.61	8.59
40	8.42	8.37
41	7.69	7.67
42	8.02	7.99
43	8.72	8.70

n.t. significa no evaluado

Demostración de la eficacia in vivo

Se pueden utilizar los agentes inhibidores de péptidos A β de la invención para tratar la EA en mamíferos, tales como seres humanos, o como alternativa, para demostrar la eficacia en modelos en animales tales como, sin carácter limitante, ratón, rata o cobaya. Puede tratarse de un mamífero al que no se le haya diagnosticado EA o puede que no tenga una predisposición genética a la EA, pero puede ser transgénico de modo que sobreproduzca y con el tiempo acumule A β de una forma similar a la observada en los seres humanos que padecen EA.

Los agentes inhibidores de péptidos A β se pueden administrar de cualquier forma estándar mediante cualquier método estándar. Por ejemplo, pero sin carácter limitante, los agentes inhibidores de péptidos A β pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se administran por vía oral o por inyección. Los agentes inhibidores de péptidos β se pueden administrar en cualquier dosis que sea suficiente para reducir de forma significativa los niveles de péptidos A β en la sangre, el plasma sanguíneo, el

suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente inhibidor del péptido A β 42 reduciría los niveles de péptidos A β *in vivo*, se utilizaron roedores no transgénicos, p. ej., ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con el agente inhibidor de péptidos A β y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo, y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas estándar, por ejemplo, mediante ELISA. Los periodos de tratamiento variaron entre horas (h) y días, y se ajustaron en función de los resultados de la inhibición de A β 42 una vez se pudo establecer un periodo de inicio del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la inhibición de A β 42 *in vivo* pero es solamente una de las numerosas variaciones que se podrían utilizar para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de péptidos A β se formularon en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Los agentes inhibidores de péptidos A β se administraron como una única dosis oral (p.o.) o como una única dosis subcutánea (s.c.) a animales sometidos a ayuno durante la noche. Después de un periodo determinado, normalmente 2 o 4 h (según de indique en la Tabla 7), los animales se sacrificaron y se analizaron los niveles de A β 42.

Se recogieron muestras de sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de extracción tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C, y el plasma se recogió y se liofilizó para su posterior análisis. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo, y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. El hemisferio derecho se lavó con tampón salino tamponado con fosfato (PBS), se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta su homogenización para los análisis bioquímicos.

Los cerebros de ratón de los animales transgénicos se resuspendieron en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0.4 %/NaCl 50 mM que contenían inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de

tejido, p. ej., para 0.158 g de cerebro, añadir 1.264 mL de DEA al 0.4%. Todas las muestras se homogenizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) utilizando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenatos se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. Los sobrenadante de alta velocidad resultantes se transfirieron posteriormente a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0.5 M a pH 6.8, y se utilizaron para cuantificar el A β total y A β 42.

Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 42 en la fracción soluble de los homogenatos cerebrales, se utilizaron ensayos de inmunoabsorción enzimática. Resumiendo, los estándares (una dilución de A β 1-40 y A β 1-42 sintéticos, Bachem) se prepararon en un tubo eppendorf de 1.5 mL en Ultraculture, con concentraciones finales comprendidas entre 10 000 y 0.3 pg/mL. Las muestras y los estándares se coincubaron con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A β 42 y con el anticuerpo de dominio medio 4G8 para la detección de A β total. A continuación, se añadieron 50 μ L de conjugado/muestra o mezclas de conjugado/estándares a la placa recubierta de anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A β 42, anticuerpo JRF/cA β 42/26, para la detección de A β 42 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). La placa se dejó incubar durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y los pasos de lavado subsecuentes, la ELISA para cuantificar A β 42 finalizó mediante la adición del sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación a 320 nm /emisión a 420 nm).

Para la detección de A β total, se añadió conjugado de estreptavidina-peroxidasa, y 60 min después se realizó un paso de lavado adicional y se añadió sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación a 320 nm /emisión a 420 nm).

En este modelo, una inhibición de al menos un 20% de A β 42 en comparación con los animales no tratados sería conveniente.

Los siguientes compuestos ilustrativos se evaluaron esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 7:

Com p. N.º	Aβ42 (% de ctrl)_Media	Aβtotal (% de ctrl)_Media	Dosis	Vía de administraci ón	Tiempo tras la administraci ón
7	88	101	30 mg/kg	p.o.	4 h
11	89	84	30 mg/kg	p.o.	4 h
23	45	39	10 mg/kg	p.o.	4 h
24	16	31	30 mg/kg	p.o.	4 h
24	66	59	5 mg/kg	p.o.	4 h
27	55	61	10 mg/kg	p.o.	4 h
28	39	50	10 mg/kg	p.o.	4 h
29	59	58	10 mg/kg	p.o.	4 h
32	53	58	30 mg/kg	p.o.	2h
33	49	20	100 mg/kg	s.c.	4 h

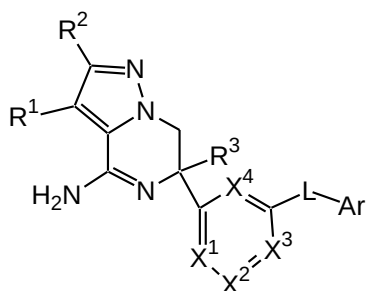
n.t. significa no evaluado; s.c. significa subcutáneo; p.o. significa oral

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}) o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), homoarilo y heteroarilo;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^4)$ o N, siempre que no más de dos de ellos representen N; cada R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3});

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, donde R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3});

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}), mono- y polihalo(alquilo C_{1-3}); o una sal de adición o un solvato de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^4)$ donde cada R^4 se selecciona entre hidrógeno y halo;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, donde R^5 es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} y polihalo(alquilo C_{1-3}); el heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} y polihalo(alquilo C_{1-3}); o una sal de adición o un solvato de este.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R^1 y R^2 son hidrógeno;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son CH;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, donde R^5 es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

donde homoarilo es fenilo sustituido con cloro;

heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo y pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, metilo y metoxi; o

una sal de adición o un solvato de este.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el átomo de carbono sustituido con R^3 tiene la configuración *R*.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como la que se define en la reivindicación 5, caracterizado por que se crea una mezcla íntima entre un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera

de las reivindicaciones 1-4.

7. Un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para utilizar en el tratamiento, la prevención o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides.

8. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición farmacéutica como la que se define en la reivindicación 5.

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 the international application No. PCT/EP2012/053455 JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino to Janssen-Cilag S.A., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(i i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, GIJSEN, Henricus, Jacobus, Maria
VIII-2-1(i v)		an assignment from VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria to Janssen-Cilag S.A., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VEGA RAMIRO, Juan, Antonio to Janssen-Cilag S.A., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca to Janssen-Cilag S.A., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from Janssen-Cilag S.A. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 28 February 2011 (28.02.2011)

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-08-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11156463.9 (32) Fecha 01-03-11 (33) País EP (51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV (72) Inventor(es): TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino; GIJSEN, Henricus, Jacobus, Maria; VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria; VEGA RAMIRO, Juan Antonio y DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-10-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29-02-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/053455 (87) Publicación internacional Fecha: 07-09-12 No. publicación: WO 2012/117027 A1	
(54) Título: “DERIVADOS DE 6,7-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-4-ILAMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE BETA-SECRETASA (BACE)”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilamina novedosos como inhibidores de beta-secretasa, conocida también como la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide por el sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para prevenir y tratar trastornos en los que participa la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia asociada con beta-amiloides.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos heterocíclicos, los cuales son inhibidores de beta-secretasa y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/053455

International filing date (day/month/year)
29.02.2012

Priority date (day/month/year)
01.03.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/28

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Uselli, Ambrogio

Telephone No. +49 89 2399-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/053455

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/053455

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1-Reference is made to the following documents:

- d1: WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER) 27 January 2011 (2011-01-27)
- d2: WO 2011/002409 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; HOLENZ JOERG [SE]; KARLSTROEM SOFIA [SE]; KIHLSSTR) 6 January 2011 (2011-01-06)
- d3: US 2008/051420 A1 (BERG STEFAN [SE] ET AL) 28 February 2008 (2008-02-28)

2- The invention relates to dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazine derivatives which are useful in the treatment of various conditions such as the Alzheimer's disease, in view of their activity as beta-secretase inhibitors. Said activity is supported by the experimental data disclosed from page 78 of the description.

D1 to d3 relate to compounds having the same activity.

None of these documents discloses dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazine derivatives. Furthermore, there is no indication in the prior art that compounds containing the same heterocyclic system of present molecules could be useful as beta-secretase inhibitors.

In view of the above it is considered that the application meets the requirements of Art. 33.2 and 33.3 PCT.

3- Claim 8 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims.

The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product for a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

d4: WO 2011/154431 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE];
TRABANCO-SUAREZ ANDRES AVELINO [ES]; RO) 15 December 2011
(2011-12-15)

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-**469** de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

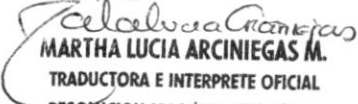
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

**Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial**

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Coppens Jozef

3. actuando en calidad de Notario

4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267560

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departamnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004


SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL

AKTEN VAN ONDERNEMINGEN

NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT

GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante producten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratoriatariefbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edgem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004

de griffier,

J. Meyvis



Wij, G.Somers, Rechter wvd. Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

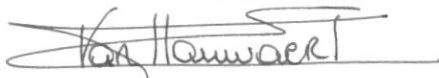


de wvd. Voorzitter
G.Somers

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Somers
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,


Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

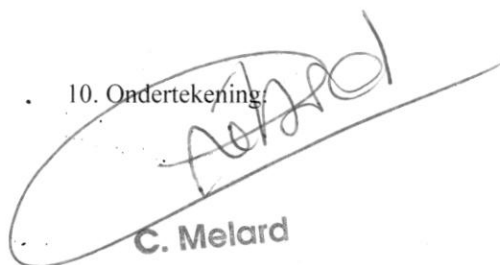
(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805040831267340**
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening:




C. Melard

Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers, to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss}

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de **JANSSEN**

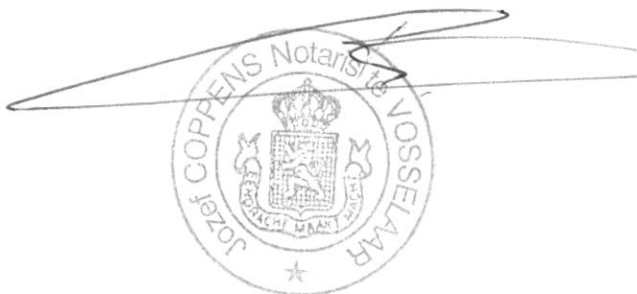
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Beerse**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Bélgica**, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echtverklaring van de handtekening
van Luc Quaghebeur
Vosselaar, de 24/10/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
certification de la signature de Luc Quaghebeur
Vosselaar, le 24/10/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss}

Beerse

On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of **JANSSEN**

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Beerse**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Belgium**, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking

8. Onder nr.: 9805040831267560

9. Zegel/Stempel

10. Ondertekening:
C. Melard



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 September 2012 (07.09.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/117027 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/053455

(22) International Filing Date:
29 February 2012 (29.02.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11156463.9 1 March 2011 (01.03.2011) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **TRABAN-
CO-SUÁREZ, Andrés, Avelino** [ES/ES]; c/o Janssen-Cil-
ag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007
Toledo (ES). **GIJSEN, Henricus, Jacobus, Maria**
[NL/NL]; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). **VAN GOOL, Michiel, Luc,
Maria** [BE/ES]; c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75,
Poligono Industrial, E-45007 Toledo (ES). **VEGA
RAMIRO, Juan, Antonio** [ES/ES]; c/o Janssen-Cilag
S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Industrial, E-45007
Toledo (ES). **DELGADO-JIMÉNEZ, Francisca** [ES/ES];
c/o Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75, Poligono Indus-
trial, E-45007 Toledo (ES).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUT-
ICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(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, MD, 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, 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))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: 6,7-DIHYDRO-PYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4-YLAMINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF BETA-SECRETASE (BACE)

(57) Abstract: The present invention relates to novel 6,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl-amine derivatives as inhibitors of beta-secretase, also known as beta-site amyloid cleaving enzyme, BACE, BACE1, Asp2, or memapsin2. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds, to processes for preparing such compounds and compositions, and to the use of such compounds and compositions for the prevention and treatment of disorders in which beta-secretase is involved, such as Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, senility, dementia, dementia with Lewy bodies, Down's syndrome, dementia associated with stroke, dementia associated with Parkinson's disease or dementia associated with beta-amyloid.



WO 2012/117027 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD3204fPCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/053455	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29/02/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 01/03/2011
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

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.

☒ 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:

- ☒ 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**,

- ☒ 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**,

- ☒ 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/EP2012/053455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/28
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 A61K A61P

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 practical, 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	WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER) 27 January 2011 (2011-01-27) page 2, line 5 - page 4, line 14 -----	1-8
A	WO 2011/002409 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; HOLENZ JOERG [SE]; KARLSTROEM SOFIA [SE]; KIHLSSTR) 6 January 2011 (2011-01-06) page 4, line 1 - page 6, line 26 -----	1-8
A	US 2008/051420 A1 (BERG STEFAN [SE] ET AL) 28 February 2008 (2008-02-28) paragraph [0011] - paragraph [0013] -----	1-8
A,P	WO 2011/154431 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; TRABANCO-SUAREZ ANDRES AVELINO [ES]; RO) 15 December 2011 (2011-12-15) page 4, line 6 - page 5, line 17 -----	1-8



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 document 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

24 April 2012

Date of mailing of the international search report

02/05/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/053455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011009943	A1	27-01-2011	AR 077328 A1 17-08-2011
			CA 2768980 A1 27-01-2011
			CR 20120002 A 15-02-2012
			SG 177397 A1 28-02-2012
			TW 201107316 A 01-03-2011
			US 2011021520 A1 27-01-2011
			UY 32799 A 28-02-2011
			WO 2011009943 A1 27-01-2011
WO 2011002409	A1	06-01-2011	NONE
US 2008051420	A1	28-02-2008	NONE
WO 2011154431	A1	15-12-2011	NONE

