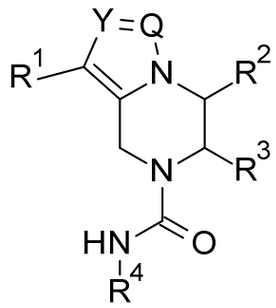
COMPUESTOS DE PIRAZINA NOVEDOSOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis B, y su actividad farmacéutica, fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso potencial como medicamentos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I),



(I),

o sales, un enantiómero o un diastereómero farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 a R^4, Y y Q son como se describen a continuación. Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un importante problema de salud pública mundial, aproximadamente el 30 % de la población mundial muestra evidencia serológica de infección existente o previa. A pesar de la introducción de una vacuna profiláctica eficaz y segura contra la en virus la década de 1980, se estima que hay todavía más de 240 millones de portadores del VHB crónicos en todo el mundo, un alto porcentaje de los cuales eventualmente desarrollará cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (HCC) (WHO Hepatitis B. Hoja Informativa Nº 204). En el estudio 2010 Global Burden of Disease (R Lozano, y col. Lancet, 380 (2012), 2095-2128). La infección de VHB se clasificó entre las máximas prioridades de salud del mundo y fue la décima causa de muerte (780.000 muertes cada año). Estudios recientes han demostrado que el avance a cirrosis y HCC en pacientes con infección crónica de VHB está relacionado significativamente con los niveles de ADN del VHB circulantes. Por lo tanto, la terapia antiviral contra el VHB es fundamental para evitar la progresión a cirrosis o el desarrollo de HCC.

El VHB es un virus pequeño, envuelto, que pertenece a la Familia

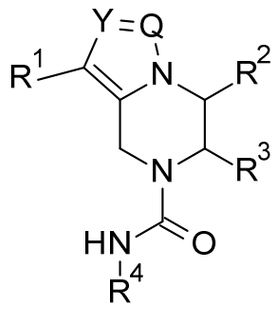
Hepadnaviridae. Contiene un genoma de ADN parcialmente bicatenario con aproximadamente 3200 pares de bases. El VHB tiene una fuerte preferencia por infectar hepatocitos humanos. El ciclo de vida comienza cuando el VHB se fija a la membrana de la célula huésped a través de sus proteínas de envoltura. No se ha aclarado totalmente el mecanismo exacto de la entrada vírica. Las nucleocápsides que contienen ADN relajado circular vírico (ADNrc) se liberan en el citoplasma y se transportan al núcleo. En el núcleo, el ADNrc se repara tanto por enzimas víricas como celulares para formar ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). Hay evidencia de que cada célula infectada contiene 1-50 moléculas de ADNccc como únicos minicromosomas episomales. Tanto el ARN subgenómico (ARNsg) como el ARN pregenómico (ARNpg) se transcriben a partir del ADNccc usando la maquinaria transcripcional celular. Después de la exportación nuclear, el ARNpg se traduce en la proteína del núcleo y la polimerasa vírica. El ARNsg se trduce en la proteína X reguladora y las tres proteínas de envoltura. El autoensamblaje de la nucleocápside vírica que contiene ARN ocurre a través de la formación de complejos del ARNpg con la proteína del núcleo y la polimerasa. En el interior de la nucleocápside, el ARNpg se transcribe de forma inversa en ADN de cadena negativa. Después, el ARNrc se genera mediante la síntesis de cadena positiva del ADN de cadena negativa. Las nucleocápsides se vuelven a importar al núcleo para la amplificación de ADNccc o se envuelven y se liberan a través del retículo endoplasmático (RE). La transcriptasa inversa carece de actividad de corrección; por lo tanto, las mutaciones del genoma vírico son frecuentes y dan como resultado la coexistencia de especies víricas genéticamente distintas en los individuos infectados (quasiespecies).

Actualmente, están aprobados siete tratamientos para la hepatitis crónica B (HBC), incluyendo dos formulaciones de interferón (IFN) (IFN convencional y PEG-IFN) y cinco nucleótidos análogos (NUC: lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir disoproxilo). La principal diferencia entre los agentes inmunomoduladores y los NUC es que PEG-IFN tiene la ventaja de una duración finita de uso, mientras que el uso de NUC es indefinido. El mayor inconveniente de PEG-IFN es su alta frecuencia de reacciones adversas. Algunos genotipos virales no presentan buena respuesta a la terapia con interferón. El uso prolongado de NUC, por el contrario, plantea el riesgo de resistencia a los fármacos. El objetivo final de la terapia antivírica para HBC es prevenir la progresión a cirrosis o HCC a través de la erradicación del VHB o la supresión vírica persistente. La mayoría de los pacientes tratados actualmente no logran este objetivo. Como se ha indicado anteriormente, el ensamblaje de la nucleocápside es un paso crítico para la replicación del genoma del VHB. Dado que la síntesis de ADN vírico tiene lugar exclusivamente dentro de la

nucleocápside, el montaje y desmontaje de la nucleocápside debe regularse precisamente para asegurar un correcto envasado y liberación del genoma vírico. El ensamblaje de la nucleocápside es un proceso de restricción evolutivo que limita la diversidad de VHB, y es muy sensible incluso a las sutiles alteraciones moleculares. Tanto el montaje como el desmontaje de la nucleocápside hacen del proceso una diana terapéutica atractiva para el desarrollo de nuevas terapias antivíricas contra diversos genotipos del VHB y aislados de resistencia a fármacos. Se han indicado algunos compuestos anti-VHB relacionados con cápsides. Por ejemplo, heteroarildihidropirimidinas (HAP), incluyendo compuestos denominados Bay 41-4109, Bay 38-7690 y Bay 39-5493 (Deres K. y col. Science 2003, 893), y derivados de fenilpropenamida, tales como AT-61 y AT-130 (Feld J. y col. Antiviral Research 2007, 168-177). La cápside se ha convertido en una diana de fármaco prometedora con varias moléculas en fase clínica. Aún existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para la profilaxis y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I),



(I),

en la que

R^1 es heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}carbonilo, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}imidazolilo, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, carbamoílo, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halógeno, halopiperidinilcarbonilo, halopiridinilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo,

hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, fenilcarbonilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil(alquil C_{1-6})amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo;

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y (alquil C_{1-6})$_2$amino;

arilo, estando dicho arilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};

fenil-alquilo C_{1-6}, estando dicho fenil-alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres halógeno; o

cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los objetos de la presente invención son compuestos novedosos de fórmula (I), su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de compuestos de fórmula (I) como inhibidores del VHB y para el tratamiento o profilaxis de infección por VHB.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

El término "alquilo C_{1-6}" representa un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado de 1 a 6 átomos de carbono. En realizaciones particulares, alquilo C_{1-6} tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Loa ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

El término "halo" o "halógeno" se usan de forma intercambiable en el presente documento y representan flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo C_{1-6}" representa un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno, particularmente átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo C_{1-6} incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo, difluoroetilo o trifluorometilo.

El término "haloalcoxi C_{1-6}" representa un grupo alcoxi C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_{1-6} se ha reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno, particularmente átomos de flúor. Los ejemplos de haloalcoxi C_{1-6} incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metoxi, -etoxi o -propoxi, por ejemplo 3,3,3-trifluoropropoxi, 2-fluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi o trifluorometoxi.

El término "halopiridinilo" representa un piridinilo sustituido una vez, dos veces o tres veces por halógeno. Los ejemplos de halopiridinilo incluyen, pero sin limitación, bromopiridinilo, cloropiridinilo, difluoropiridinilo, fluoropiridinilo y fluorocloropiridinilo.

El término "halopirimidinilo" representa un pirimidinilo sustituido una vez, dos veces o tres veces por halógeno. Los ejemplos de halopirimidinilo incluyen, pero sin limitación, fluoropirimidinilo.

El término "halopirrolidinilo" representa un pirrolidinilo sustituido una vez, dos veces o tres veces por halógeno. Los ejemplos de halopirrolidinilo incluyen, pero sin limitación, difluoropirrolidinilo.

El término "halopiperidinilo" representa un piperidinilo sustituido una vez, dos veces o tres veces por halógeno. Los ejemplos de halopiperidinilo incluyen, pero sin

limitación, difluoropiperidinilo.

El término "pirimidiniloxi" representa pirimidinil-O-.

El término "halopirimidiniloxi" representa halopirimidinil-O-, en el que halopirimidinilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos de halopirimidiniloxi incluyen, pero sin limitación, fluoropirimidiniloxi.

El término "oxo" representa un átomo de oxígeno divalente =O.

El término "heteroarilo" representa un sistema anular monovalente aromático heterocíclico mono- o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo. Heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, (alquil C_{1-6})$_2$amino, alcoxi C_{1-6}. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, cloropiridinilo, clorotiazolilo, cianopirazolilo, cianopiridinilo, fluorocloropiridinilo, fluoropirazolilo, fluoropiridinilo, fluoropirimidinilo, hidroximetilpirazolilo, metoximetilpirazolilo, metilfluoropiridinilo, metilfluoropirimidinilo, metilpirazolilo, trifluorometilpiridinilo y trifluorometiltiazolilo.

El término "arilo" representa un sistema anular monovalente aromático carbocíclico mono- o bicíclico que comprende de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. El ejemplo de arilo monocíclico incluye, pero sin limitación, fenilo; y los ejemplos del arilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, indanilo y biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo.

El término "heterociclilo" representa un sistema anular monovalente saturado o parcialmente insaturado mono o bicíclico de 3 a 10 átomos en el anillo, que comprende de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono. En realizaciones particulares, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico monovalente saturado de 4 a 7 átomos en el anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono. Los ejemplos para

heterociclilo saturado monocíclico son aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y lactama incluyen, pero sin limitación, oxopirrolidinilo, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo y oxooxazinanilo; heterociclilo saturado monocíclico puede estar sustituido adicionalmente por (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halopiperidinilcarbonilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil-alquil C_{1-6}amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo. Los ejemplos de heterociclilo sustituido monocíclico saturado incluyen, pero sin limitación, difluoropiperidinilo, metiloxooxazinanilo, dimetiloxooxazinanilo, metoxioxooxazinanilo, morfolinilcarbonil(metil)oxooxazinanilo, dimetiloxopirrolidinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, dimetilmorfolinilo, metiloxomorfolinilo, hidroxipiperidinilo, cianooxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, acetilpiperidinilo, metilaminocarboniloxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, fenil(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)(metil)oxopirrolidinilo y pirimidinilaminohidroxioxopirrolidinilo. Los ejemplos de anillo heterocíclico bicíclico saturado son azabiciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, oxaazabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[3.3.1]nonanilo, oxaaza-biciclo[3.3.1]nonanilo, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxodiazaespiro[3,4]octanilo, acetiloxodiazaespiro[3,4]octanilo, tiaazabiciclo[3.3.1]nonanilo, oxoazaespiro[2,4]heptanilo, oxoazaespiro[3,4]octanilo, oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo y dioxotetrahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo. Los ejemplos de heterociclilo parcialmente insaturado incluyen dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo, dioxopiperazinilo, oxoimidazolidinilo, trioxotiazinanilo y dihidropiranilo; heterociclilo parcialmente insaturado puede estar

sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, los ejemplos de heterociclilo sustituido parcialmente insaturado incluyen, pero sin limitación, metilimidazolidinilo, metilsulfoniloxoimidazolidinilo y dimetiloxooxazolidinilo.

El término "lactama" representa una amida cíclica que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo que pueden comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Lactama puede ser un anillo mono-cíclico o un anillo bi-cíclico que puede estar adicionalmente sustituido por (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halopiperidinilcarbonilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil-alquil C_{1-6}amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo. Los ejemplos de lactama incluyen, pero sin limitación, oxooxazinanilo, metiloxooxazinanilo, dimetiloxooxazinanilo, oxopirrolidinilo, dimetiloxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxomorfolinilo, metiloxomorfolinilo, difluoropirrolidiniloxopirrolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, fenil(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)(metil)oxopirrolidinilo y pirimidinilaminohidroxioxopirrolidinilo.

El término "diastereómero" representa un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, actividades y reactividades.

El término "enantiómeros" representa dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" representa sales que no

son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácidos como de bases.

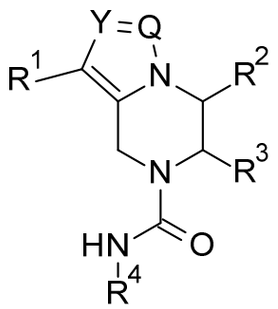
La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados entre alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico, y clases sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico.

La expresión "sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina y poliamina.

Los compuestos de fórmula general (I) que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas, o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos en los enantiómeros. Particularmente, las sales diastereoméricas que pueden separarse por cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un acido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico.

INHIBIDOR DE VHB

La presente invención proporciona (i) compuestos novedosos que tienen la fórmula general (I),



(I),

en la que

R^1 es heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}carbonilo, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}imidazolilo, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, carbamoílo, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halógeno, halopiperidinilcarbonilo, halopiridinilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, fenilcarbonilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil(alquil C_{1-6})amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo;

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalcoxi C_{1-}

$_6$ y haloalquilo C_{1-6}; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y (alquil C_{1-6})$_2$amino;

arilo, estando dicho arilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};

fenil-alquilo C_{1-6}, estando dicho fenil-alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres halógeno; o

cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es azabiciclo[3.1.0]hexanilo;

dioxopiperazinilo;

dioxopirimidinilo;

dioxotetrahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo;

morfolinilo, estando dicho morfolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres alquilo C_{1-6};

oxaazabiciclo[3.2.1]octanilo;

oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo;

oxoazaespiro[2,4]heptanilo, estando dicho oxoazaespiro[2,4]heptanilo sin sustituir o sustituido con hidroxi;

oxoazaespiro[4,4]nonanilo;

oxoazaespiro[3,4]octanilo, estando dicho oxoazaespiro[3,4]octanilo sin sustituir o sustituido con hidroxi;

oxodiazaespiro[3,4]octanilo, estando dicho oxodiazaespiro[3,4]octanilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil C_{1-6}carbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, oxazolilcarbonilo y pirimidinilo;

oxodihidropirazolo[1,5-a]pirazinilo;

oxohexahidropirimidinilo;

oxoimidazolidinilo, estando dicho oxoimidazolidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}carbonilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, fenilo, fenilcarbonilo y pirimidinilo;

oxoindolinilo;

oxoisoindolinilo;

oxomorfolinilo, estando dicho oxomorfolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y oxazolilo;

oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo;

oxooxaazaespiro[3,4]octanilo;

oxooxaazaespiro[4,4]nonanilo;

oxooxaazaespiro[4,5]decanilo;

oxooxazinanilo, estando dicho oxooxazinanilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y morfolinilcarbonilo;

oxooxazolidinilo, estando dicho oxooxazolidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, fenilo, piridinilo, halopiridinilo, oxazolilo, alquil C_{1-6}imidazolilo y alquiloxadiazolilo C_{1-6};

oxopiperidilo, estando dicho oxopiperidilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y hidroxi;

oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halopiperidinilcarbonilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo,

oxopirrolidinilo, fenilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil-alquil C_{1-6}amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo;

oxopirrolo[3,2-c]piridinilo;

oxopirrolo[3,4-b]piridinilo;

oxotetrahidrofuro[3,4-c]pirrolilo;

oxotetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazinilo;

piperidinilo, estando dicho piperidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi y alquil C_{1-6}carbonilo;

pirazolilo, estando dicho pirazolilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

pirimidinilo, estando dicho pirimidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6};

pirrolidinilo, estando dicho pirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

tetrahidrofuranoílo;

tiazolilo, estando dicho tiazolilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6}; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es benzofuranilo;

benzotiofenilo;

benzoxazolilo;

indolilo;

alquil C_{1-6}benzotiazolilo;
piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y (alquil C_{1-6})$_2$amino;
biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo;
indanilo;
fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};
fenil-alquilo C_{1-6}, estando dicho fenil-alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres halógeno;
o cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es pirazolilo sustituido por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};
piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};
pirimidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6};
tiazolilo, estando dicho tiazolilo sin sustituir o sustituido por halógeno o haloalquilo C_{1-6};
fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} con la condición de que R^2 y R^3 no sean alquilo C_{1-6} simultáneamente;

R^4 es benzotiofenilo;
benzoxazolilo;
indolilo;
benzotiazolilo sustituido por alquilo C_{1-6};

piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y (alquil C_{1-6})$_2$amino;

biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo;

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};

fenil-alquilo C_{1-6}, estando dicho fenil-alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con uno o dos halógeno;

o cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es fluorofenilo, fenilo, clorofenilo, trifluorometilfenilo, cianofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, difluorofenilo, fluoroclorofenilo, difluorometilfenilo, metilfluorofenilo, ciclopropilfenilo, hidroxifenilo, trifluorometoxifenilo, bromofenilo, metilpirazolilo, cianopirazolilo, fluoropirazolilo, hidroximetilpirazolilo, metoximetilpirazolilo, trifluorometilpiridinilo, cianopiridinilo, metilfluoropiridinilo, piridinilo, cloropiridinilo, fluoropiridinilo, fluorocloropiridinilo, fluoropirimidinilo, metilfluoropirimidinilo, tiazolilo, trifluorometiltiazolilo o clorotiazolilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo con la condición de que R^2 y R^3 no sean metilo simultáneamente;

R^4 es fenilo, trifluorometilfenilo, fluoroclorofenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, piridinilo, metilfluoropiridinilo, fluorotrifluorometilfenilo, trifluorofenilo, fluoroclorobencilo, diclorobencilo, metilcloropiridinilo, metilbenzotiazolilo, benzotiofenilo, trifluorometilpiridinilo, difluorofenilo, fluorocianofenilo, indolilo, metilfluorofenilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, clorometoxipiridinilo, metiltrifluorometilfenilo, clorotrifluorometilfenilo, clorocianofenilo, etilfenilo, etinilfenilo, isopropilfenilo, metoxifenilo, etinilfluorofenilo, dimetilpiridinilo, fluorobromofenilo, difluorometoxifenilo, fluorotrifluorometoxifenilo, difluorometilfenilo, metilfenilo, difluorocianofenilo, fluorocloropiridinilo, ciclopropilfenilo, metildifluorofenilo, difluoroclorofenilo, ciclopropildifluorofenilo, difluoroetilfenilo,

ciclopropilfluorofenilo, metoxidifluorofenilo, bencilo, fluoropiridinilo, benzoxazolilo, metilpiridinilo, difluoropiridinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo, bromopiridinilo, ciclopropilpiridinilo, dimetilaminopiridinilo o difluorometilpiridinilo;

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6}; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es fenilo, bromofenilo, clorofenilo, cianofenilo, ciclopropilfenilo, difluorofenilo, difluorometilfenilo, fluorofenilo, fluoroclorofenilo, fluorometilfenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trifluorometoxifenilo o trifluorometilfenilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6}; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es fenilo, clorofenilo, clorocianofenilo, clorotrifluorometilfenilo, cianofenilo, ciclopropilfenilo, difluorofenilo, difluoroetilfenilo, difluorometoxifenilo, difluorometilfenilo, etilfenilo, etinilfenilo, fluorofenilo, fluorobromofenilo, fluoroclorofenilo, fluorocianofenilo, fluorociclopropilfenilo, fluoroetinilfenilo, difluoroclorofenilo, difluorocianofenilo, difluorociclopropilfenilo, metoxidifluorofenilo, metildifluorofenilo, metilfluorofenilo, fluorotrifluorometoxifenilo, fluorotrifluorometilfenilo, isopropilfenilo, metoxifenilo, metilfenilo, metiltrifluorometilfenilo, trifluorofenilo o trifluorometilfenilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula (I),

en la que

R^1 es pirazolilo sustituido por halógeno o hidroxialquilo C_{1-6};

piridinilo sustituido por halógeno;

pirimidinilo sustituido por halógeno;

fenilo sustituido una o dos veces por halógeno;

R^2 es H;

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

R^4 es piridinilo sustituido por haloalquilo C_{1-6}; o

fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y ciano;

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N, con la condición de que Y y Q no sean CH simultáneamente;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es fluoropirazolilo, hidroximetilpiroazolilo, fluoropiridinilo, fluoropirimidinilo, fluorofenilo o difluorofenilo;

R^2 es H;

R^3 es H o metilo;

R^4 es difluorometilpiridinilo, fluoroclorofenilo, fluorocianofenilo o trifluorofenilo;

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N, con la condición de que Y y Q no sean CH simultáneamente;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, los compuestos particulares de la presente invención son (xi) seleccionados entre:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;
1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluoropirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida; y
(6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es azabiciclo[3.1.0]hexanilo;
morfolinilo, estando dicho morfolinilo sin sustituir o sustituido dos veces por alquilo C_{1-6};
oxaazabiciclo[3.2.1]octanilo;
piperidinilo, estando dicho piperidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi y alquil C_{1-6}carbonilo;
pirrolidinilo, estando dicho pirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};
tetrahidrofuranoílo; o
cicloalquilo C_{3-7};
R^2 es H;
R^3 es H o alquilo C_{1-6};
R^4 es benzofuranilo;
piridinilo, estando dicho piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};
indanilo;

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo C_{1-6}; o

fenil-alquilo C_{1-6};

Y es CH cuando Q es N; o Y es N cuando Q es CH;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es azabiciclo[3.1.0]hexanilo, ciclohexilo, ciclopentilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, oxaazabiciclo[3.2.1]octanilo, piperidinilo, difluoropiperidinilo, hidroxipiperidinilo, acetilpiperidinilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, trifluorometilpirrolidinilo, cianopirrolidinilo, metilhidroxipirrolidinilo, difluoropirrolidinilo o tetrahidrofuranoílo;

R^2 es H;

R^3 es H o metilo;

R^4 es benzofuranilo, indanilo, bencilo, fenilo, fluoroclorofenilo, fluorocianofenilo, trifluorofenilo, metildifluorofenilo, cloropiridinilo, fluorocloropiridinilo o trifluorometilpiridinilo;

Y es CH cuando Q es N; o Y es N cuando Q es CH;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es dioxopiperazinilo;

dioxopirimidinilo;

dioxotetrahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo;

oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo;

oxoazaespiro[2,4]heptanilo, estando dicho oxoazaespiro[2,4]heptanilo sin sustituir o sustituido con hidroxi;

oxoazaespiro[4,4]nonanilo;

oxoazaespiro[3,4]octanilo, estando dicho oxoazaespiro[3,4]octanilo sin sustituir o sustituido con hidroxi;

oxodiazaespiro[3,4]octanilo, estando dicho oxodiazaespiro[3,4]octanilo sustituido por alquil C_{1-6}carbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, oxazolilcarbonilo o pirimidinilo;

oxodihidropirazolo[1,5-a]pirazinilo;

oxohexahidropirimidinilo;

oxoimidazolidinilo, estando dicho oxoimidazolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}carbonilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, fenilo, fenilcarbonilo y pirimidinilo;

oxoindolinilo;

oxomorfolinilo, estando dicho oxomorfolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y oxazolilo;

oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo;

oxooxaazaespiro[3,4]octanilo;

oxooxaazaespiro[4,4]nonanilo;

oxooxaazaespiro[4,5]decanilo;

oxooxazinanilo, estando dicho oxooxazinanilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y morfolinilcarbonilo;

oxooxazolidinilo, estando dicho oxooxazolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, fenilo, piridinilo, halopiridinilo, oxazolilo, alquil C_{1-6}imidazolilo y alquiloxadiazolilo C_{1-6};

oxopiperidilo sustituido por alquilo C_{1-6} o hidroxi;

oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-6}sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halopiperidinilcarbonilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil(alquil C_{1-6})amino,

pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo;
oxopirrolo[3,2-c]piridinilo;
oxopirrolo[3,4-b]piridinilo;
oxotetrahidrofuro[3,4-c]pirrolilo;
oxotetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazinilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} con la condición de que R^2 no sea alquilo C_{1-6} cuando R^3 es H;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};
fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es dioxopiperazinilo, dioxopirimidinilo, dioxotetrahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxoazaespiro[2,4]heptanilo, hidroxi oxoazaespiro[2,4]heptanilo, oxoazaespiro[4,4]nonanilo, oxoazaespiro[3,4]octanilo, hidroxioxoazaespiro[3,4]octanilo, acetiloxodiazaespiro[3,4]octanilo, metoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, etoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, oxazolilcarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, pirimidiniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, oxodihidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, oxohexahidropirimidinilo, oxoimidazolidinilo, acetiloxoimidazolidinilo, benzoíloxoimidazolidinilo, dimetiloxoimidazolidinilo, metiloxoimidazolidinilo, metilsulfoniloxoimidazolidinilo, feniloxoimidazolidinilo, pirimidiniloxoimidazolidinilo, oxoindolinilo, oxoisoindolinilo, oxomorfolinilo, metiloxomorfolinilo, dimetiloxomorfolinilo, oxazoliloxomorfolinilo, oxooxaazaespiro[4,5]decanilo, oxooxaazaespiro[4,4]nonanilo, oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo, oxooxaazaespiro[3,4]octanilo, oxooxazinanilo, metiloxooxazinanilo, dimetiloxooxazinanilo, metoxioxooxazinanilo, morfolinilcarbonil(metil)oxooxazinanilo, oxooxazolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, cloropiridiniloxooxazolidinilo, fluoropiridiniloxooxazolidinilo, metiloxooxazolidinilo,

metilimidazoliloxooxazolidinilo, metiloxadiazoliloxooxazolidinilo, oxazoliloxooxazolidinilo, feniloxooxazolidinilo, piridiniloxooxazolidinilo, hidroxioxopiperidilo, metiloxopiperidilo, oxopirrolidinilo, acetilaminooxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, difluoropiperidinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, difluoropirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, difluoropirrolidinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, dihidroxioxopirrolidinilo, dimetiloxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo, dimetilmorfolinilcarboniloxopirrolidinilo, dioxopirrolidiniloxopirrolidinilo, etiloxopirrolidinilo, fluoropirimidinilaminooxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, hidroxiazetidinilcarboniloxopirrolidinilo, hidroxietil(metil)aminocarboniloxopirrolidinilo, hidroxi(dimetil)oxopirrolidinilo, hidroxidimetiletilaminooxopirrolidinilo, hidroximetiloxopirrolidinilo, hidroxi(metil)cianooxopirrolidinilo, hidroximetil(ciano)oxopirrolidinilo, hidroximetiletiloxopirrolidinilo, hidroxipirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, metoximetiloxopirrolidinilo, metiloxopirrolidinilo, metil(metilsulfonil)aminooxopirrolidinilo, metilaminocarboniloxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, metilmorfolinilcarboniloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazolil(metil)oxopirrolidinilo, metiloxazoliloxopirrolidinilo, metilpirazoliloxopirrolidinilo, metilsulfoniloxopirrolidinilo, metilsulfonilaminooxopirrolidinilo, metilsulfonilmetiloxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, morfolinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, oxadiazolil(metil)oxopirrolidinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, oxazolilaminocarboniloxopirrolidinilo, oxazolilcarbonil(metil)aminooxopirrolidinilo, oxazolil(metil)aminocarboniloxopirrolidinilo, oxomorfoliniloxopirrolidinilo, oxooxazolidiniloxopirrolidinilo, oxopirrolidiniloxopirrolidinilo, feniloxopirrolidinilo, fenil(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirazolilmetiloxopirrolidinilo, piridiniloxopirrolidinilo, pirimidiniloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, pirimidinil(metil)aminooxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)(metil)oxopirrolidinilo, pirimidiniloximetiloxopirrolidinilo, pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, tiazoliloxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, trifluorometiloxadiazoliloxopirrolidinilo,

oxotetrahidrofuro[3,4-c]pirrolilo, oxotetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazinilo, oxopirrolo[3,4-b]piridinilo u oxopirrolo[3,2-c]piridinilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo con la condición de que R^2 no sea metilo cuando R^3 es H;

R^4 es cloropiridinilo, difluorometilpiridinilo, fluorocloropiridinilo, fluorodifluorometilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, difluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo, fluoroclorofenilo, fluorotrifluorometilfenilo, trifluorofenilo;

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es

oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo;

oxodiazaespiro[3,4]octanilo sustituido por alcoxi C_{1-6}carbonilo o pirimidinilo;

oxoimidazolidinilo;

oxoindolinilo;

oxomorfolinilo, estando dicho oxomorfolinilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo C_{1-6};

oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo;

oxooxaazaespiro[4,5]decanilo;

oxooxazinanilo, estando dicho oxooxazinanilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo C_{1-6};

oxooxazolidinilo, estando dicho oxooxazolidinilo sin sustituir o sustituido dos veces por alquilo C_{1-6};

oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil $C_{1-6})_2$aminocarbonilo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, ciano, halopirimidiniloxi, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-6}, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, pirimidinilamino, pirimidiniloxi y pirrolidinilcarbonilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, etoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, pirimidiniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, oxoimidazolidinilo, oxoindolinilo, oxomorfolinilo,

dimetiloxomorfolinilo, oxooxaazaespiro[4,5]decanilo, oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo, oxooxazinanilo, metiloxooxazinanilo, dimetiloxooxazinanilo, oxooxazolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, hidroximetilcianooxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo o pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es piridinilo sustituido por haloalquilo C_{1-6}; o fenilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6}; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es difluorometilpiridinilo, fluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo o trifluorofenilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo;

oxodiazaespiro[3,4]octanilo sustituido con alcoxi C_{1-6}carbonilo o pirimidinilo;

oxoimidazolidinilo;

oxoindolinilo;

oxomorfolinilo, estando dicho oxomorfolinilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo C_{1-6};

oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo;

oxooxaazaespiro[4,5]decanilo;

oxooxazinanilo, estando dicho oxooxazinanilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo C_{1-6};

oxooxazolidinilo, estando dicho oxooxazolidinilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo C_{1-6};

oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, ciano, halopirimidiniloxi, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-6}, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, pirimidinilamino, pirimidiniloxi y pirrolidinilcarbonilo;

R^2 es H;

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

R^4 es piridinilo sustituido por haloalquilo C_{1-6}; o

fenilo sustituido con dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, etoxicarboniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, pirimidiniloxodiazaespiro[3,4]octanilo, oxoimidazolidinilo, oxoindolinilo, oxomorfolinilo, dimetiloxomorfolinilo, oxooxaazaespiro[4,5]decanilo, oxooxaazaespiro[2,4]heptanilo, oxooxazinanilo, metiloxooxazinanilo, dimetiloxooxazinanilo, oxooxazolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, hidroximetilcianooxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo o pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo;

R^2 es H;

R^3 es H o metilo;

R^4 es difluorometilpiridinilo, fluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo o trifluorofenilo;

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, los compuestos particulares de la presente invención son (xxii) seleccionados entre:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4R)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4S)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(5-oxo-4-oxa-6-azaespiro[2,4]heptan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de metilo;
6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de etilo;
(6S)-6-metil-3-(7-oxo-2-pirimidin-2-il-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(2-oxoindolin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-ciano-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(4-ciano-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-

fenil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4R)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(3-ciano-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(5-hidroxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida; y
(6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})$_2$morfolinilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}(alquil C_{1-

$_{6}$sulfonil)amino, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}carbonilamino, alquil C_{1-6}morfolinilcarbonilo, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, alquiloxazolilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}pirazolilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}sulfonilamino, alquil C_{1-6}sulfonil-alquilo C_{1-6}, ciano, dioxopirrolidinilo, haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxadiazolilo C_{1-6}, halopiperidinilcarbonilo, halopirimidinilamino, halopirimidiniloxi, halopirrolidinilcarbonilo, hidroxi, hidroxiazetidinilcarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxialquil C_{1-6}aminocarbonilo, hidroxipirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolilaminocarbonilo, oxazolil(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, oxazolilcarbonil(alquil C_{1-6})amino, oxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, oxopirrolidinilo, fenilo, pirazolil-alquilo C_{1-6}, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil(alquil C_{1-6})amino, pirimidiniloxi, pirimidiniloxialquilo C_{1-6}, pirrolidinilcarbonilo y tiazolilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} con la condición de que R^2 no sea alquilo C_{1-6} cuando R^3 es H;

R^4 es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxiv) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, acetilaminooxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, difluoropiperidinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, difluoropirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, difluoropirrolidinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, dihidroxioxopirrolidinilo, dimetiloxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo, dimetilmorfolinilcarboniloxopirrolidinilo, dioxopirrolidiniloxopirrolidinilo, etiloxopirrolidinilo, fluoropirimidinilaminooxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, hidroxiazetidinilcarboniloxopirrolidinilo, hidroxietil(metil)aminocarboniloxopirrolidinilo, hidroxi(dimetil)oxopirrolidinilo, hidroxidimetiletilaminooxopirrolidinilo, hidroximetiloxopirrolidinilo, hidroxi(metil)cianooxopirrolidinilo,

hidroximetil(ciano)oxopirrolidinilo, hidroximetiletiloxopirrolidinilo, hidroxipirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, metoximetiloxopirrolidinilo, metiloxopirrolidinilo, metil(metilsulfonil)aminooxopirrolidinilo, metilaminocarboniloxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, metilmorfolinilcarboniloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazolil(metil)oxopirrolidinilo, metiloxazoliloxopirrolidinilo, metilpirazoliloxopirrolidinilo, metilsulfoniloxopirrolidinilo, metilsulfonilaminooxopirrolidinilo, metilsulfonilmetiloxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, morfolinilcarbonil(metil)oxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, oxadiazolil(metil)oxopirrolidinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, oxazolilaminocarboniloxopirrolidinilo, oxazolilcarbonil(metil)aminooxopirrolidinilo, oxazolil(metil)aminocarboniloxopirrolidinilo, oxomorfoliniloxopirrolidinilo, oxooxazolidiniloxopirrolidinilo, oxopirrolidiniloxopirrolidinilo, feniloxopirrolidinilo, fenil(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirazolilmetiloxopirrolidinilo, piridiniloxopirrolidinilo, pirimidiniloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, pirimidinil(metil)aminooxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)(metil)oxopirrolidinilo, pirimidiniloximetiloxopirrolidinilo, pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo, tiazoliloxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo o trifluorometiloxadiazoliloxopirrolidinilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo con la condición de que R^2 no sea metilo cuando R^3 es H;

R^4 es cloropiridinilo, difluorometilpiridinilo, fluorocloropiridinilo, trifluorometilpiridinilo, difluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo, fluoroclorofenilo, fluorotrifluorometilfenilo o trifluorofenilo;

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, ciano, haloalquilo C_{1-6}, halopirimidiniloxi, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-6}, morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, pirimidinilamino, pirimidiniloxi y pirrolidinilcarbonilo; o una sal,

enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, hidroximetilcianooxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo o pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxvii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es H; R^3 es H o alquilo C_{1-6}; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxviii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es H; R^3 es H o metilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxix) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es piridinilo sustituido por haloalquilo C_{1-6}; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6}; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxx) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es difluorometilpiridinilo, fluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo o trifluorofenilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxxi) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre (alquil C_{1-6})$_2$aminocarbonilo, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquiloxadiazolilo C_{1-6}, ciano, haloalquilo C_{1-6}, halopirimidiniloxi, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-6},

morfolinilcarbonilo, oxadiazolilo, pirimidinilamino, pirimidiniloxi y pirrolidinilcarbonilo;

R^2 es H;

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

R^4 es piridinilo sustituido por haloalquilo C_{1-6}; o

fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y haloalquilo C_{1-6};

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es (xxxii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, pirimidinilaminooxopirrolidinilo, oxadiazoliloxopirrolidinilo, metiloxadiazoliloxopirrolidinilo, hidroximetilcianooxopirrolidinilo, metilcianooxopirrolidinilo, metil(hidroximetil)oxopirrolidinilo, pirimidiniloxioxopirrolidinilo, pirimidiniloxi(hidroxi)oxopirrolidinilo, fluoropirimidiniloxioxopirrolidinilo, morfolinilcarboniloxopirrolidinilo, dimetilaminocarboniloxopirrolidinilo o pirrolidinilcarboniloxopirrolidinilo;

R^2 es H;

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

R^4 es difluorometilpiridinilo, fluoroclorofenilo, difluorodifluorometilfenilo o trifluorofenilo;

Y es CH;

Q es N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, los compuestos particulares de la presente invención son (xxxiii) seleccionado entre:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-

4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4R)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4S)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-ciano-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4R)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

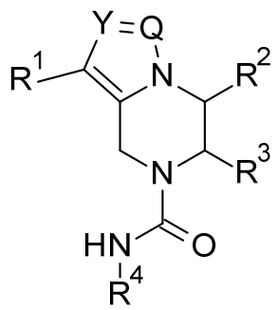
(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(3-ciano-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida; y

(6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona (xxxiv) compuestos novedosos que tienen la fórmula general (I),



(I),

en la que

R^1 es heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}carbonilo, alquil C_{1-6}aminocarbonilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, halógeno, ciano, hidroxi, oxadiazolilo y oxazolilo;

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno a tres

sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6};

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y (alquil C_{1-6})$_2$amino;

arilo, estando dicho arilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6};

fenil-alquilo C_{1-6}, estando dicho fenil-alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con halógeno;

o

cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xxxv) un compuesto de fórmula (I),

en la que R^1 es

heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, ciano, hidroxi, alquil C_{1-6}sulfonilo y oxazolilo;

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6};

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno a tres halógeno; o

cicloalquilo C_{3-7};

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xxxvi) un compuesto de fórmula

(I),

en la que R^1 es

oxopirrolidinilo, dimetiloxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxoazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxomorfolinilo, metiloxomorfolinilo, oxooxazolidinilo, dimetiloxooxazolidinilo, dimetiloxoimidazolidinilo, metilsulfoniloxoimidazolidinilo, trioxotiazinanilo, fluoropirimidinilo, trifluorometilpiridinilo, metilfluoropiridinilo, fluoropiridinilo, metilpirazolilo, cianopirazolilo, fluoropirazolilo, fluorofenilo, difluorofenilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xxxvii) un compuesto de fórmula (I),

en la que R^4 es

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6}; o

piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xxxviii) un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es fluorofenilo, clorofenilo, fluoroclorofenilo, fluorotrifluorometilfenilo, trifluorofenilo, fluorocianofenilo, metilfluorofenilo, etinilfluorofenilo, ciclopropilfluorofenilo, metildifluorofenilo, difluoroclorofenilo, difluorometildifluorofenilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, metilpiridinilo o difluorometilpiridinilo; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xxxix) un compuesto de fórmula (I), en la que Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N, con la condición de que Y y Q no sean CH simultáneamente; o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xl) un compuesto de fórmula (I),

en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, oxomorfolinilo u oxooxazolidinilo, estando dicho oxopirrolidinilo, oxomorfolinilo y oxooxazolidinilo sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, oxazolilo y hidroxi;

piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, estando dicho piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y ciano;

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con halógeno; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es fenilo o piridinilo, estando dicho fenilo o piridinilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6}; o

cicloalquilo C_{3-7};

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N, con la condición de que Y y Q no sean CH simultáneamente;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es (xli) un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo, hidroxioxopirrolidinilo, metoxioxopirrolidinilo, trifluorometiloxopirrolidinilo, oxomorfolinilo, metiloxomorfolinilo, oxazoliloxopirrolidinilo, oxooxazolidinilo, fluoropirimidinilo, fluoropiridinilo, cianopirazolilo, fluoropirazolilo, fluorofenilo, difluorofenilo o ciclopentilo;

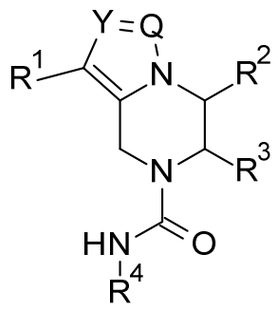
R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R^4 es fluoroclorofenilo, fluorocianofenilo, trifluorofenilo, difluorometildifluorofenilo, difluorometilpiridinilo;

Y y Q se seleccionan independientemente entre CH y N, con la condición de que Y y Q no sean CH simultáneamente;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos que tienen la fórmula general (I),



(I),

en la que

R^1 es heterociclilo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con ciano;

heteroarilo, estando dicho heteroarilo sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos o tres halógeno;

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos o tres halógeno; o

lactama, estando dicha lactama sin sustituir o sustituida con ciano;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^4 es fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y ciano; o

piridinilo, estando dicho piridinilo sin sustituir o sustituido con haloalquilo C_{1-6};

Y y Q se seleccionan independientemente entre C y N;

o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R^1 es fluorofenilo, difluorofenilo, fluoropirimidinilo, morfolinilo, oxopirrolidinilo, cianooxopirrolidinilo u oxomorfolinilo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R^4 es fluoroclorofenilo, cianofluorofenilo, trifluorofenilo o difluorometilpiridinilo;

Y y Q se seleccionan independientemente entre C y N;

o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es

fenilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos o tres halógeno;

pirimidinilo, estando dicho pirimidinilo sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos o tres halógeno;

morfolinilo;

o lactama, estando dicha lactama sin sustituir o sustituida con ciano;
o sales, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre:

3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N,3-difenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(3-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(3-clorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2-clorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-fenil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
1-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida;
N-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N,3-bis(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2-cianofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-metoxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-ciclopentil-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2-metoxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-fenil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-ciano-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-clorofenil)-3-(o-tolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-clorofenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-clorofenil)-3-(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-ciano-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-N-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-N-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-clorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-[3-(difluorometil)fenil]-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-fenil-3-(2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida+H31;
N-fenil-3-tiazol-2-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-fenil-3-[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(5-clorotiazol-2-il)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(3,4-difluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(6-cloro-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(4-cloro-5-metil-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-cloro-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-[(2-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-[(2,6-diclorofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(benzotiofen-3-il)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(3-ciclopropilfenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2-hidroxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(2-cloro-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N,3-bis(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclohexil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(5-fluoro-2-piridil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-N-(1H-indol-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-(4-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-ciclopentil-N-indan-5-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
3-ciclopentil-N-indan-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-bencil-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tiazol-2-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-ciano-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-6-metoxi-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(benzofuran-6-il)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3,5-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-etilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-etinilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(3-isopropilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-fenil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(m-tolil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-bromofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2,6-dimetil-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[3-(difluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(m-tolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-fenil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-ciano-4,5-difluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciclopropilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

1-ciclopentil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

1-ciclopentil-N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-

carboxamida;

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-bencil-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-(2-fluoro-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(1,3-benzoxazol-6-il)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(4-fluorofenil)-N-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-ciclopentil-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tetrahidrofurano-3-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-5-carboxamida;

N-(4-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-bromo-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-2-metil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[(2-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cianopirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluoropirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-ciclopentil-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-ciclopentil-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(2-ciclopropil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-cianopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

3-(1-acetil-4-piperidil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-(metilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4R)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(4S)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(2-acetil-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(4-oxazol-5-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(3-metilsulfonil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S,7R)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(3S)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(3R)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-iloximetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-(3-benzoil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(2,4-dioxo-1H-pirimidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-3-pirimidin-2-il-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[5-(1-metilimidazol-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxohexahidropirimidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(8-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-[[metil(metilsulfonil)amino]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-acetamido-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-5-carboxamida;

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-4-carboxamida;

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-2-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-oxomorfolin-4-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-4-oxa-6-azaespiro[2,4]heptan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-oxa-7-azaespiro[3,4]octan-7-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de metilo;

6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de etilo;

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-(oxazol-2-carbonil)-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(7-oxo-2-pirimidin-2-il-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxoindolin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(metoximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(2-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(4-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(3-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-oxazol-4-il-2-oxo-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(4-oxazol-4-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-

4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(4-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1-piperidil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-ciano-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(4-ciano-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[4-[metil(pirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[(3S)-3-metil-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(3-acetil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4S)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4R)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[(4S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[2-hidroxietil(metil)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(oxazol-2-ilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-

trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-[metil(oxazol-2-il)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[(2S)-2-oxazol-5-il-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[5-(6-cloro-3-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[5-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-[4-(1-metilpirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;
(6S)-3-[4-[(5-fluoropirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-

trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(3-ciano-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(5-hidroxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(8-hidroxi-7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(7-hidroxi-6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(6-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-[5-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(2R,3R,4S)-4-hidroxi-2-metil-5-oxo-3-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-(3-hidroxi-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

(6S)-3-[(5S)-5-metoxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-6-metil-N-(3,4,5trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida; y

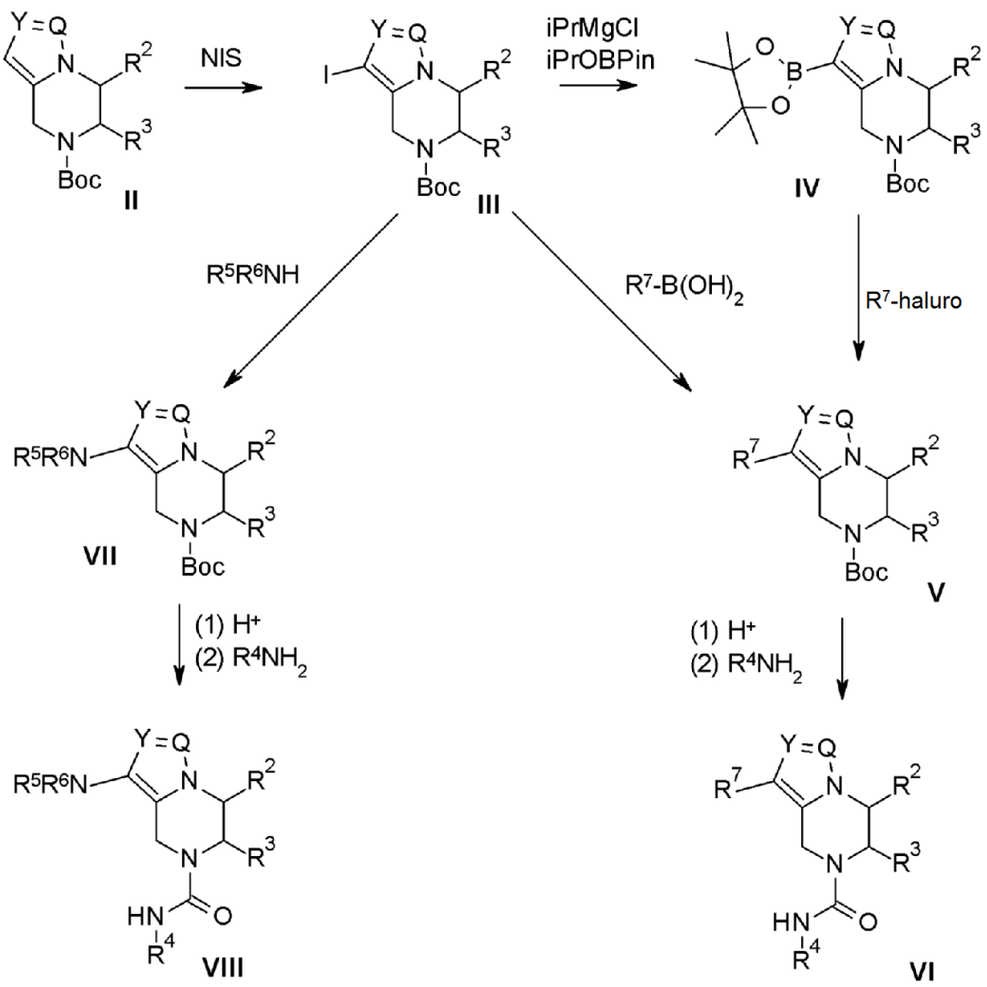
(6S)-3-[(5R)-5-metoxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-6-metil-N-(3,4,5trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida;

o una sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos, así como sus materiales de partida se proporcionan en los esquemas a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, R^1 a R^4, son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. Además, y a menos que se indique explícitamente otra cosa, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados ya conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica.

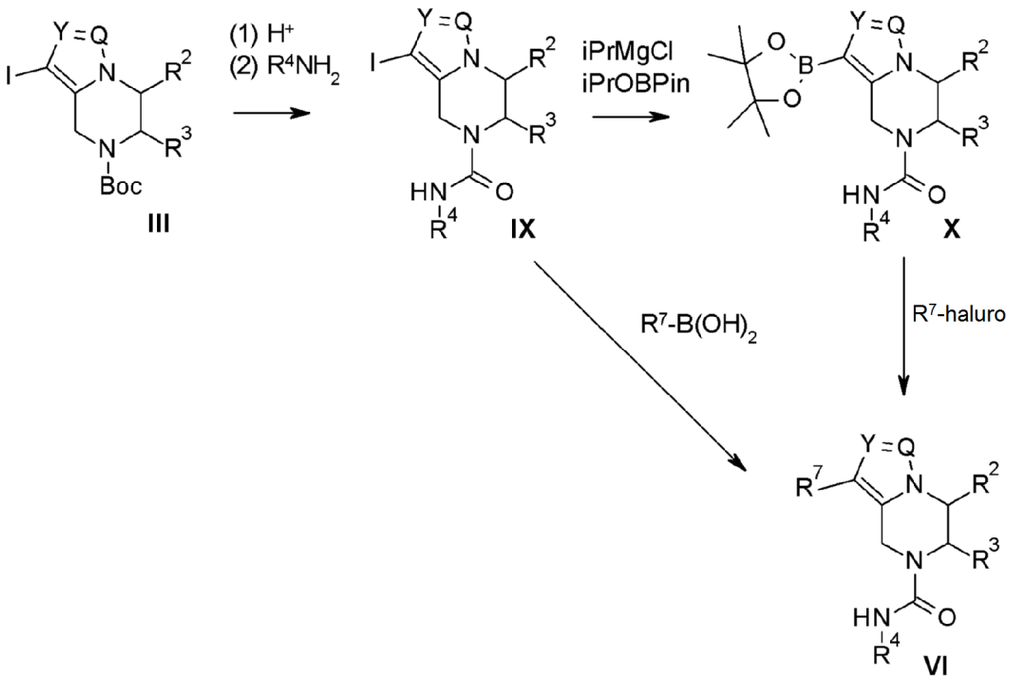
Esquema 1:



R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6}carbonilo, heterociclilcarbonilo y cicloalquil C_{3-7}carbonilo; o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, tal como, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, oxopirrolidinilo, morfolinilo y oxomorfolinilo. R^7 es arilo o heteroarilo.

Como se representa en el Esquema **1**, la síntesis de compuestos de la presente invención partió del biciclo **II**, que se trató con reactivos de yodación, tal como N-yodosuccinimida, para dar el yoduro **III**. El biciclo **II** se bromó con los reactivos de bromación adecuados, tales como NBS, para dar el bromuro correspondiente, que se usó en las siguientes reacciones ilustradas con yoduro **III**. La reacción de Suzuki-Miyaura catalizada con paladio entre yoduro **III** y ácido borónico R^7-$B(OH)_2$ proporciona el intermedio **V** (Buchwald, S. L. y col. *Acc Chem Res*. 2008, 41, 1461). El intermedio **V** se preparó a partir de pinacol éster del ácido borónico **IV** y el haluro deseado, R^1-haluro, mientras que se preparó pinacol éster del ácido borónico **IV** de acuerdo con un procedimiento conocido (Bethel, P. A. y col. *Tetrahedron* 2012, 68, 5434) haciendo reaccionar el yoduro **III** con reactivo de Grignard, tal como iPrMgCl, y éster borónico, tal como iPrOBPin. La desprotección del intermedio **V** en condiciones ácidas, tal como HCl en EtOAc y TFA en DCM, seguido de formación de urea con amina R^4NH_2 en presencia de un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno y carbonildiimidazol, proporciona el compuesto final **VI**. En la reacción de formación de urea que se ha mencionado anteriormente, se usó un isocianato o carbamato de fenilo adecuado (Padiya, K. J. y col. *Org Lett*. 2012, 14, 2814 y referencias citadas en ese documento). Por otro lado, la reacción de acoplamiento catalizado con cobre de yoduro **III** con amina o amida R^5R^6NH proporcionó el intermedio **VII**, que después se convirtió en el compuesto final **VIII** empleando los métodos de formación de urea adecuados que se han mencionado anteriormente.

Esquema 2:

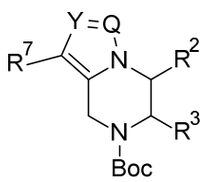


R^7 es arilo o heteroarilo.

Como alternativa, el compuesto **VI** se preparó de acuerdo con la ruta sintética representada en el Esquema **2.** Es decir, el yoduro **III** se convierte en primer lugar en urea **IX** empleando métodos de formación de urea adecuados que se han mencionado anteriormente. Después, la urea **IX** se hizo reaccionar con ácido borónico R^7-$B(OH)_2$ para dar el compuesto **VI** en presencia de catalizado con paladio, o se convirtió en éster borónico **X** mediante un procedimiento conocido que se ha mencionado anteriormente. La reacción de Suzuki-Miyaura de **X** con el haluro deseado proporcionó el compuesto **VI**.

Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de:

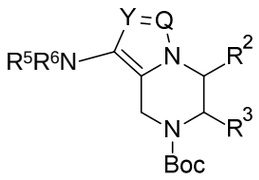
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (V),



(V),

con un ácido seguido de formación de urea con amina R^4NH_2 en presencia de un equivalente de fosgeno;

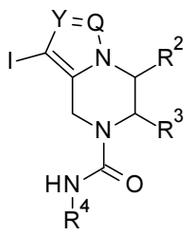
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (VII),



(VII),

con un ácido seguido de formación de urea con amina R^4NH_2 en presencia de un equivalente de fosgeno;

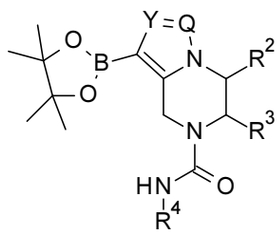
(c) la reacción de un compuesto de fórmula (IX),



(IX),

con R^7-$B(OH)_{2;}$

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (X),



(X),

con haluro a través de la reacción de Suzuki-Miyaura;

o en la que R^2, R^3, R^4 se han definido anteriormente; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquil C_{1-6}carbonilo, heteroalquil C_{1-6}carbonilo, cicloalquil C_{3-6}carbonilo y heterocicloalquil C_{3-6} carbonilo; o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, tal como, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, oxopirrolidinilo, morfolinilo y oxomorfolinilo; R^7 es arilo o heteroarilo.

En la etapa (a) y (b), el ácido puede ser, por ejemplo, HCl en EtOAc y TFA en DCM; el equivalente de fosgeno puede ser, por ejemplo, trifosgeno y carbonildiimidazol.

En la etapa (d), el haluro puede ser R^7-haluro.

Un compuesto de fórmula (I), cuando se fabrica de acuerdo con el proceso anterior, es también un objeto de la invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo terapéuticamente inerte,

diluyente o excipiente, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero preferiblemente varía en cualquier parte de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de un sólido o composición amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de manera coherente con una buena práctica médica. Los factores en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, la condición clínica de cada paciente, la causa de la enfermedad, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los profesionales médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria para la supresión de los niveles de ADN del VHB en suero, o la seroconversión de HBeAg en HBeAb, o la pérdida de HBsAg, o la normalización de los niveles de la alanina aminotransferasa y la mejora en la histología hepática. Por ejemplo, tal cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o los mamíferos en general.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, como alternativa de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico de compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento loca, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen

administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg del compuesto de la invención preparado con aproximadamente 30 mg a 90 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 5 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica, de aproximadamente 5 mg a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 1 mg a 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, los ingredientes en polvo se mezclan entre sí y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y comprimirse en forma de comprimido usando un equipo convencional. Un ejemplo de una formación en aerosol puede prepararse disolviendo el compuesto, por ejemplo de 5 mg a 400 mg, de la invención en una solución de tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificante, por ejemplo una sal, tal

como cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrómetros, para retirar las impurezas y los contaminantes.

Por lo tanto, una realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización más incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención pueden inhibidor la síntesis de ADN del VHB y reducir los niveles de ADN del VHB. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de una infección por VHB.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de una infección por VHB.

El uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con una infección por VHB es un objeto de la invención.

La invención se refiere, en particular, al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por VHB.

Otra realización incluye un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por VHB, cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

EJEMPLOS

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son como se indican a continuación:

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
DCM: diclorometano
AE o EtOAc: acetato de etilo
EC_{50}: concentración eficaz máxima media
EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HOBT: hidroxibenzotriazol
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOBPin: 2-isopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano
LCMS cromatografía líquida-espectrometría de masas
min: minuto
MS: espectrometría de masas
MsCl: cloruro de metanosulfonilo
NBS: *N*-bromosuccinimida
NIS: *N*-yodosuccinimida
PE: éter de petróleo
HPLC prep.: cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
TLC prep.: cromatografía de capa fina preparativa
SFC: cromatografía de fluidos supercríticos
TEA: trietilamina
pgRNA: ARN pre-genómico
qPCR: reacción en cadena cuantitativa de la polimerasa
v/v relación en volumen

Condiciones Experimentales Generales

Los intermedios y compuestos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25. ii) Instrumento de cromatografía ultrarrápida ISCO combi. Marca del Gel de Sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) Registro CAS Nº: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: 47-60 micrómetros de gel de sílice; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermedios y compuestos finales se purificaron por HPLC preparativa sobre columna de fase inversa usando una columna XBridge™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) o una columna SunFire™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 x

100 mm). Sistema de purificación Waters AutoP (Columna: XBridge™ Prep-C18, 30 x 100 mm, Administrador de muestras 2767, Bomba 2525, Detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema de disolvente: acetonitrilo e hidróxido de amonio al 0,1 % en agua). Para la separación por SFC quiral, los intermedios se separaron por columna quiral (Daicel chiralpak IC, 5 µm, 30 x 250 mm) usando un sistema Mettler Toledo SFC-Multigram III, sistema de disolvente: CO_2 al 95 % e IPA al 5 % (TEA al 0,5 % en IPA), contra-presión 100 bar, detección UV a 254 nm.

Los espectros de LC/MS de los compuestos se obtuvieron usando una LC/MS (Waters™ Alliance 2795- Micromass ZQ), las condiciones de LC/MS fueron como se indica a continuación (tiempo de realización 6 min):

Condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % en H_2O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;

Condición básica: A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,1 % en H_2O; B: acetonitrilo;

Condición neutra: A: H_2O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas (MS): Generalmente, únicamente se indican los iones que indican la masa de partida y, a menos que se indique otra cosa, el ión másico citado es el ión másico positivo $(MH)^+$.

Los espectros de RMN se obtuvieron usando Bruker Avance 400 MHz.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Biotage Initiator Sixty.

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron según se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa.

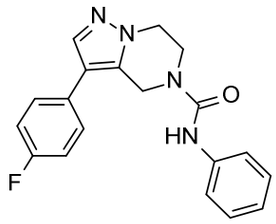
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el significado de la presente invención pero no representan una limitación dentro del significado de la presente invención:

EJEMPLOS PREPARATIVOS

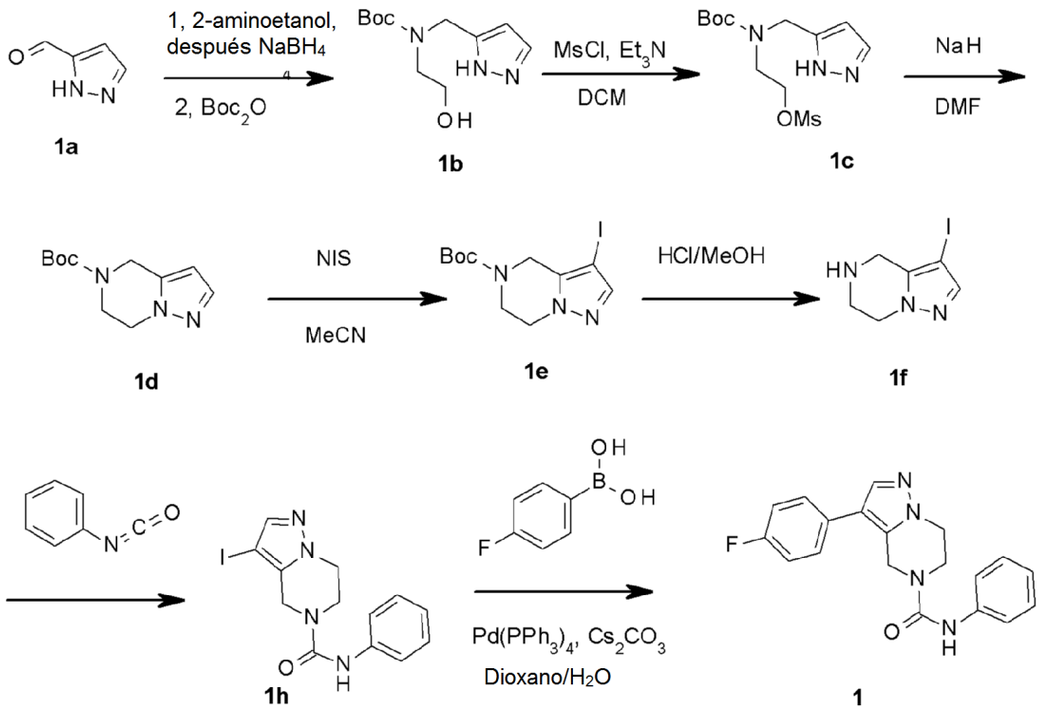
La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1:

3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de N-(2-hidroxietil)-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)carbamato de terc-butilo (compuesto 1b)

A una solución de 1H-pirazol-5-carbaldehído (compuesto **1a**, 54,0 g, 562,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió 2-aminoetanol (41,2 g, 675 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Después, se añadió $NaBH_4$ (25,9 g, 675,0 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. A la mezcla de reacción se le añadieron H_2O (300 ml) y Boc_2O (147,1 g, 675,0 mmol), después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 20 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **1b** (80 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 320.

Etapa 2: Preparación de metanosulfonato de 2-[terc-butoxicarbonil(1H-pirazol-5-ilmetil)amino]etilo (compuesto 1c)

A una solución de N-(2-hidroxietil)-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)carbamato de terc-

butilo (compuesto **1b**, 80,0 g, 117,2 mmol) y Et_3N (100,5 g, 995,6 mmol) en DCM (800 ml) se le añadió lentamente MsCl (57,3 g, 497,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **1c** (100 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 1d)

A una solución de metanosulfonato de 2-[terc-butoxicarbonil(1H-pirazol-5-ilmetil)amino]etilo (compuesto **1c**, 100,0 g, 313,4 mmol) en DMF (1000 ml) se le añadió en porciones NaH (15,0 g, 376,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua (2000 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, y después se concentró para proporcionar el compuesto **1d** (18,0 g). LCMS ($M+H^+$): 224.

Etapa 4: Preparación de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 1e)

A una solución de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1d**, 3,3 g, 14,8 mmol) en CH_3CN (40 ml) se le añadió lentamente NIS (5,0 g, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~80 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **1e** (4,8 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 350. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,53 (s, 1 H), 4,53 (a, 2 H), 4,20 (t, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 3,89 (t, *J* =5,14 Hz, 2 H), 1,53 (s, 9 H).

Etapa 5: Preparación de 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 1f)

Una solución de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 4,2 g, 12 mmol) en HCl/MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto **1f** (4 g) en sal HCl en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 250.

Etapa 6: Preparación de 3-yodo-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 1h)

A una solución de 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **1f**, 4 g, 14 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron isocianatobenceno (2,5 g, 21 mmol) y Et_3N (4,25 g, 42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

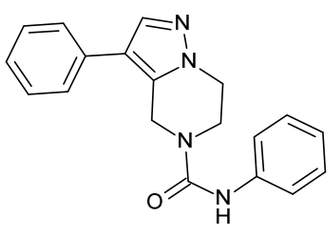
ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 20 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **1h** en forma de un sólido de color blanco (4,8 g). LCMS ($M+H^+$): 369.

Etapa 7: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 1):

A una solución de 3-yodo-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **1h**, 0,1 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (10 ml, 10:1, v/v) se le añadieron ácido (4-fluorofenil)borónico (40 mg, 0,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 1** en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 337. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 6H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,45 (s a, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 2:

N,3-difenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

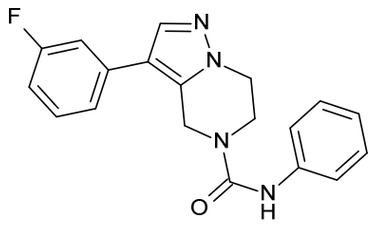


Preparación del Ejemplo 2:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido fenilborónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **2** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 319. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).

Ejemplo 3:

3-(3-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

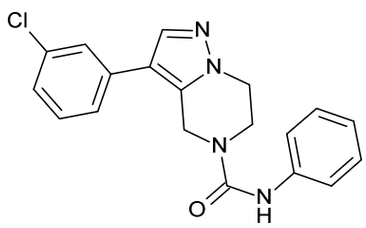


Preparación del Ejemplo 3:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **3** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 337. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,18 - 6,97 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 4:

3-(3-clorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

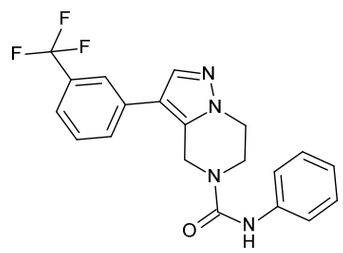


Preparación del Ejemplo 4:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-clorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **4** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 353. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 7H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,38 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 5:

N-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



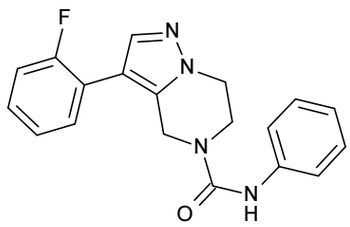
Preparación del Ejemplo 5:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del

Ejemplo 1 usando ácido (3-trifluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **5** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 387. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 6:

3-(2-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

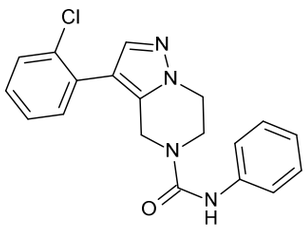


Preparación del Ejemplo 6:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **6** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 337. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 7:

3-(2-clorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

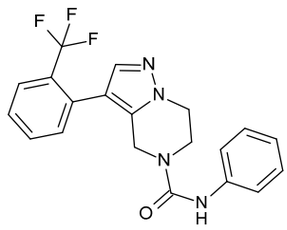


Preparación del Ejemplo 7:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (2-clorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **7** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 353. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 7H), 7,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,42 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 8:

N-fenil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

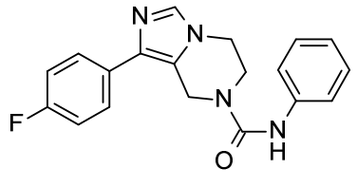


Preparación del Ejemplo 8:

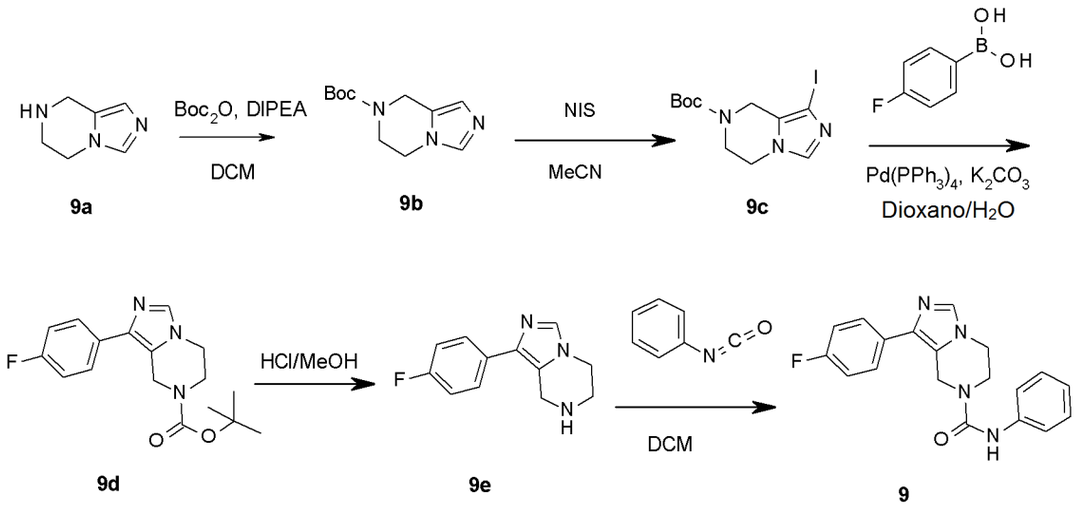
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (2-trifluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **8** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 387. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,36 - 7,29 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 9:

1-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto 9b)**

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9a**, 3,7 g, 30 mmol) y DIPEA (11,6 g, 90 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Boc_2O (7,2 g, 33 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 30 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **9b** (4,7 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 224.

Etapa 2: **preparación de 1-yodo-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto 9c)**

A una solución de 6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto **9b,** 4,6 g, 21 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadió NIS (5,6 g, 2,5 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~80 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **9c** (5 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS ($M+H^+$): 350.

Etapa 3: **preparación de 1-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto 9d)**

A una mezcla de 1-yodo-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto **9c**, 1,1 g, 3 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (630 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 9 mmol) en dioxano/agua (10 ml, 5:1, v/v) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 0,015 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 12 horas y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **9d** (550 mg). LCMS ($M+H^+$): 318.

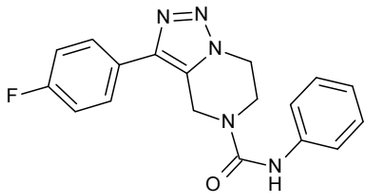
Etapa 4: preparación de 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto 9e)

Una solución de 1-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo **(compuesto 9d**, 550 mg, 1,7 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **9e** (400 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS ($M+H^+$): 236.

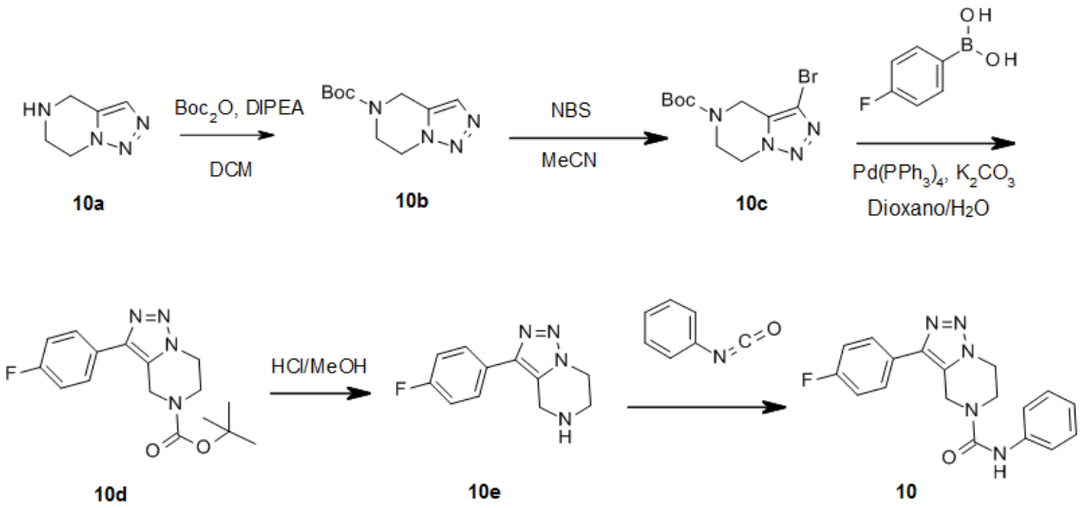
Etapa 5: preparación de 1-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida (**Ejemplo 9**)

A una solución de **1**-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9e,** 88 mg, 0,4 mmol) y Et_3N (204 mg, 2,0 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió isocianatobenceno (96 mg, 0,8 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida (Ejemplo **9**, 20 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 337. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 4H), 7,04 - 6,92 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,92 - 3,88 (m, 2H).

Ejemplo 10:
3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 10b)**

A una solución de 4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **10a**, 3,7 g, 30 mmol) y DIPEA (11,6 g, 90 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Boc_2O (7,2 g, 33 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 30 %~100 % en éter de petróleo)

para proporcionar el compuesto **10b** (4,7 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 225.

Etapa 2: **preparación de 3-bromo-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 10c)**

A una solución de 6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **10b**, 4,6 g, 21 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (NBS, 5,6 g, 2,5 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~80 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **10c** (5 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS ($M+H^+$): 351.

Etapa 3: **preparación de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 10d)**

A una mezcla de 3-bromo-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **10c**, 1,1 g, 3 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (630 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 9 mmol) en dioxano/agua (10 ml, 5:1, v/v) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **10d** (550 mg). LCMS ($M+H^+$): 319.

Etapa 4: preparación de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 10e)

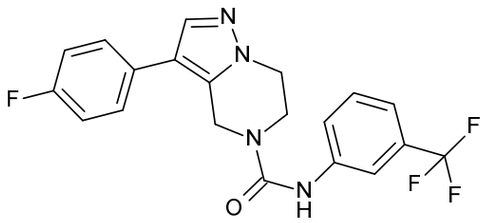
Una solución de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **10d**, 550 mg, 1,7 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **10e** (400 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 219.

Etapa 5: preparación de 3-(4-fluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 10)

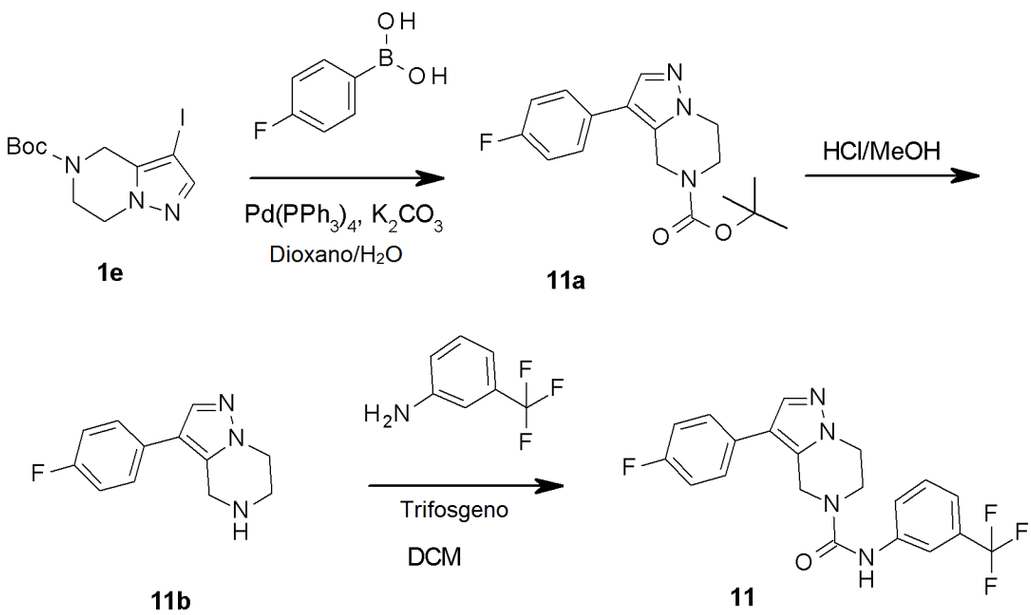
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 9** usando 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **10e**) en lugar de 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9e**). El Ejemplo **10** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45 mg). LCMS ($M+H^+$): 338. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,51 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 11:

3-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 11a)**

A una mezcla de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 1,1 g, 3 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (630 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 9 mmol) en y dioxano/agua (10 ml, 5:1, v/v) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **11a** (550 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 318.

Etapa 2: preparación de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 11b)

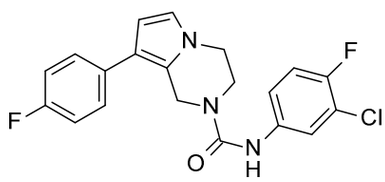
Una solución de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**, 550 mg, 1,7 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **11b** (400 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 218.

Etapa 3: preparación de N-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 11)

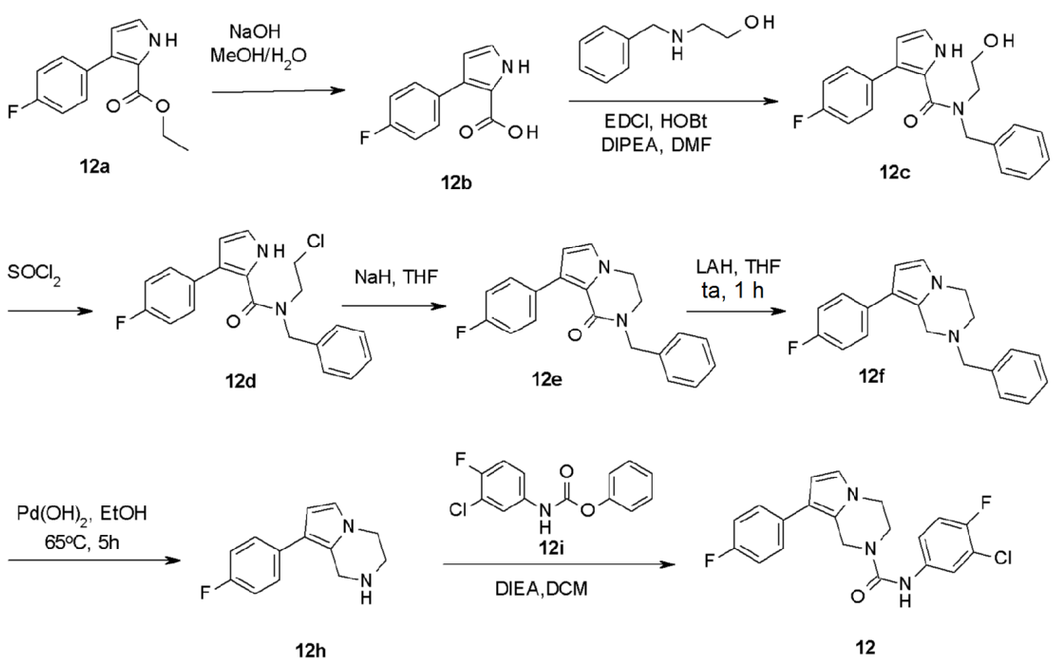
A una mezcla de 3-(trifluorometil)anilina (64 mg) y DIPEA (0,1 ml) en DCM (5 ml) se le añadió trifosgeno (36 mg). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**, 50 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 11** (50 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 12:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de ácido 3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto 12b):

A una solución de 8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto **12a**, 2,9 g, 12,4 mmol) (para su síntesis, consultar: Liu, J. y col., *Angew Chem Int. Ed.*, 2013, 52, 6953) en MeOH (13,5 ml) se le añadieron secuencialmente H_2O (4,5 ml) y NaOH (750 mg, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 5 horas, después se enfrió, se inactivó añadiendo hielo-agua, se neutralizó a pH 6,0 con una solución 1,0 N de HCl en metanol y se extrajo con EtOAc/THF (60 ml, 5/2, v/v). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto **12b** (2,5 g) en forma de un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($M+H^+$): 206.

Etapa 2: Preparación de N-bencil-3-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto 12c):

A una solución de ácido 3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto **12b**, 2,5 g, 12,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 2-(bencilamino)etanol (2,3 g, 15,0 mmol), EDCI (3,1 g, 16,1 mmol), HOBt (0,5 g, 3,7 mmol) y DIPEA (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó añadiendo hielo-agua y después se extrajo con EtOAc (60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 40 %~60 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **12c** (3,0 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 339.

Etapa 3: Preparación de N-bencil-N-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto 12d):

A una solución de N-bencil-3-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto **12c**, 676 mg, 2,0 mmol) en dioxano (8,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (435 µl, 6,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se inactivó añadiendo hielo-agua, se extrajo dos veces con EtOAc/éter de petróleo (50 ml, 1/1, v/v). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto **12d** en bruto (712 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($M+H^+$): 357.

Etapa 4: Preparación de 2-bencil-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (compuesto 12e):

A una solución de N-bencil-N-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto **12d**, 712 mg, 2,0 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 120 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con THF (50 ml) y se inactivó con sulfato sódico decahidrato. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 25 %~35 % en éter

de petróleo) para proporcionar el compuesto **12e** (512 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 321.

Etapa 5: Preparación de 2-bencil-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto 12f):

Una solución de 2-bencil-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (compuesto **12e**, 96 mg, 0,3 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (12 mg, 0,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml), u se inactivó añadiendo sulfato sódico decahidrato. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró y se concentró para dar el compuesto **12f** en bruto (92 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($M+H^+$): 307.

Etapa 6: Preparación de 8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto 12h):

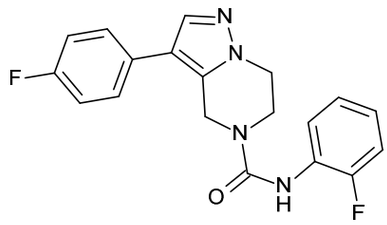
A una solución de 2-bencil-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto **12f**, 640 mg, 2,0 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, humedecido con aprox. agua al 50 %, 0,5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 1 atm de H_2 durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **12h** en bruto (432 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($M+H^+$): 217.

Etapa 7: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (Ejemplo 12):

A una solución de 8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto **12h**, 54 mg, 0, 25 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,1 ml), N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**, 80 mg, 0,3 mmol) (para su síntesis, consultar: Sheng, C. y col., *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 5276). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 12** (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 388. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,59 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,12 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 13:

N-(2-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

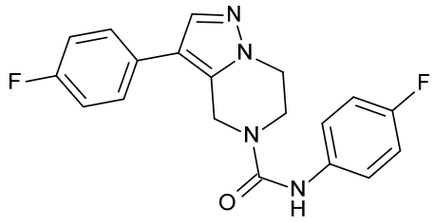


Preparación del Ejemplo 13:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 9** usando 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**, 50 mg) en lugar de 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9e**), y 1-fluoro-2-isocianato-benceno (44 mg) en lugar de isocianatobenceno. El Ejemplo **13** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 355. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H).

Ejemplo 14:

N,3-bis(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

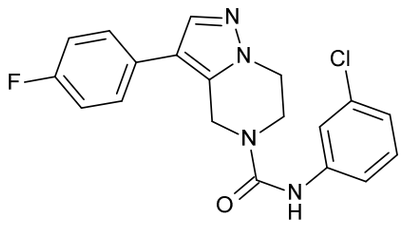


Preparación del Ejemplo 14:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **14** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 355. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 2H).

Ejemplo 15:

N-(3-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

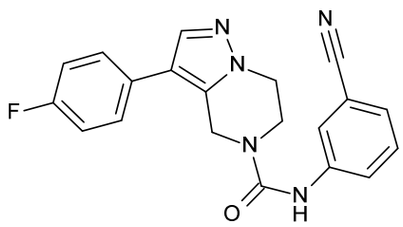


Preparación del Ejemplo 15:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **15** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 371. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,00 (m, 2H).

Ejemplo 16:

N-(3-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

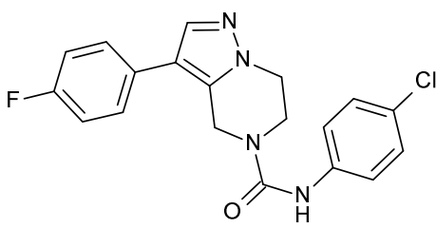


Preparación del Ejemplo 16:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-aminobenzonitrilo en lugar de 2-fluoroanilina. El Ejemplo **16** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 362. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 4H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,02 (m, 2H).

Ejemplo 17:

N-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

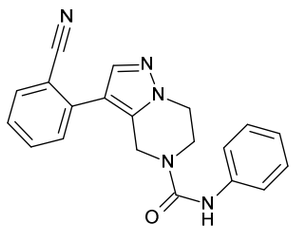


Preparación del Ejemplo 17:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-cloroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **17** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 371. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 18:

3-(2-cianofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

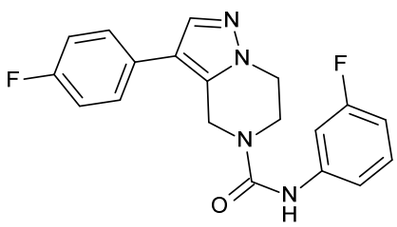


Preparación del Ejemplo 18:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (2-cianofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **18** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 344. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,86 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 4H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 19:

N-(3-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

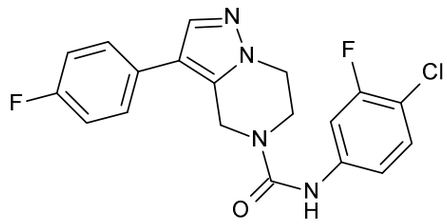


Preparación del Ejemplo 19:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-fluoroanilina en lugar de 2-fluoroanilina. El Ejemplo **19** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 355. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 - 9,01 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,6, 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 4H), 6,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,01 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 20:

N-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

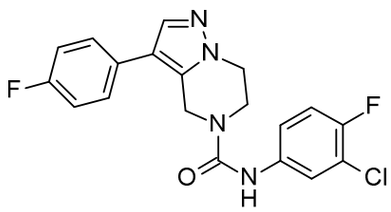


Preparación del Ejemplo 20:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-cloro-3-fluoro-anilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **20** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 21:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

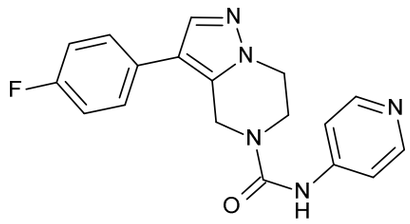


Preparación del Ejemplo 21:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoro-anilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **21** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (32 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,3, 6,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,5 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (td, J = 9,0, 18,2 Hz, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 2H).

Ejemplo 22:

3-(4-fluorofenil)-N-(4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

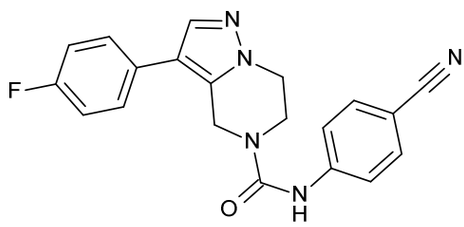


Preparación del Ejemplo 22:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-amino-piridina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **22** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 338. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 2H).

Ejemplo 23:

N-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

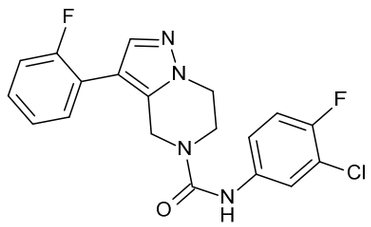


Preparación del Ejemplo 23:

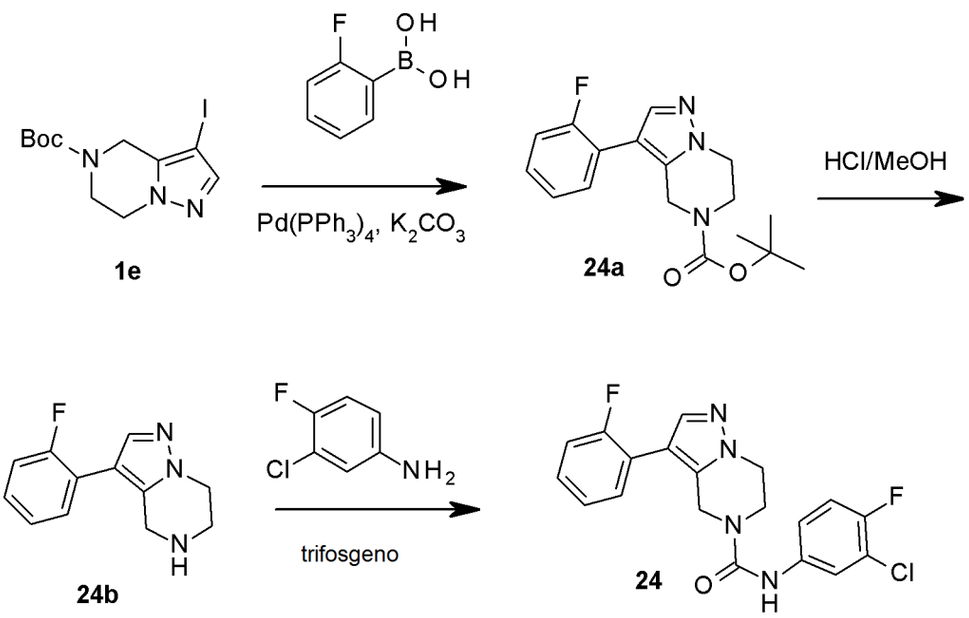
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-aminobenzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **23** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35 mg). LCMS ($M+H^+$): 362. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,35 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 24:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(2-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 24b):

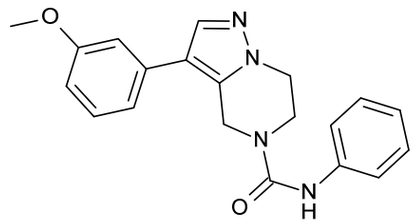
El compuesto **24b** se preparó de forma análoga al compuesto **11b** usando ácido (2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El compuesto **24b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 218.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 24):

El Ejemplo **24** se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina y 3-(2-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **24b**). El Ejemplo **24** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,6, 6,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 25:

3-(3-metoxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

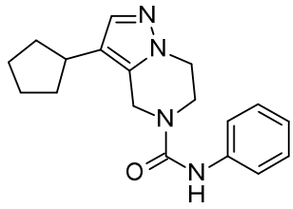


Preparación del Ejemplo 25:

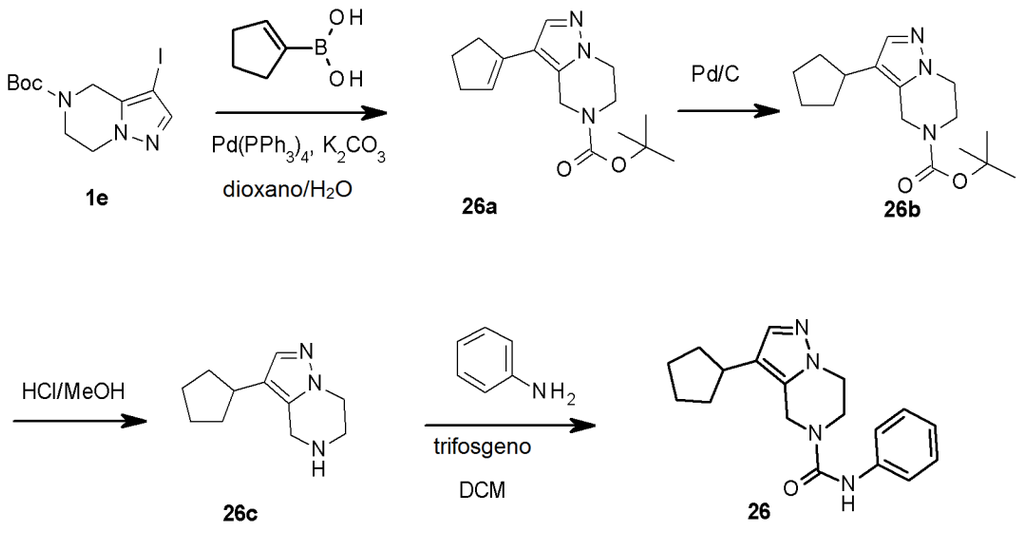
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-metoxilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **25** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 349. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07 - 6,94 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 26:

3-ciclopentil-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(ciclopenten-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 26a)**

Una mezcla de ácido ciclopenten-1-ilborónico (144 mg 1,2 mmol), Pd $(PPh_3)_4$ (240 mg, 0,03 mmol), Cs_2CO_3 (800 mg, 2,2 mmol) y 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 400 mg, 1,1 mmol) en dioxano/H_2O (30 ml, 4:1, v/v) se calentó a reflujo durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **26a** (275 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 290.

Etapa 2: **preparación de 3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 26b)**

A una solución de 3-(ciclopenten-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **26a**, 275 mg, 0,9 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (80 mg) en una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de H_2. Después, el sólido se retiró por filtración, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **26b** (270 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 292.

Etapa 3: preparación de 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 26c)

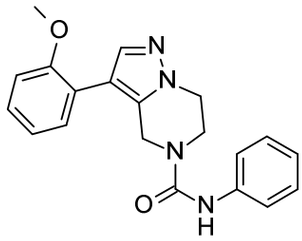
Una solución de 3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **26b**, 270 mg, 0,9 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **26c** (230 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 192.

Etapa 4: Preparación de 3-ciclopentil-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 26)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina, respectivamente. El Ejemplo **26** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 311. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,81 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,26 - 1,21 (m, 8H).

Ejemplo 27:

3-(2-metoxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

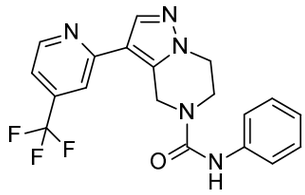


Preparación del Ejemplo 27:

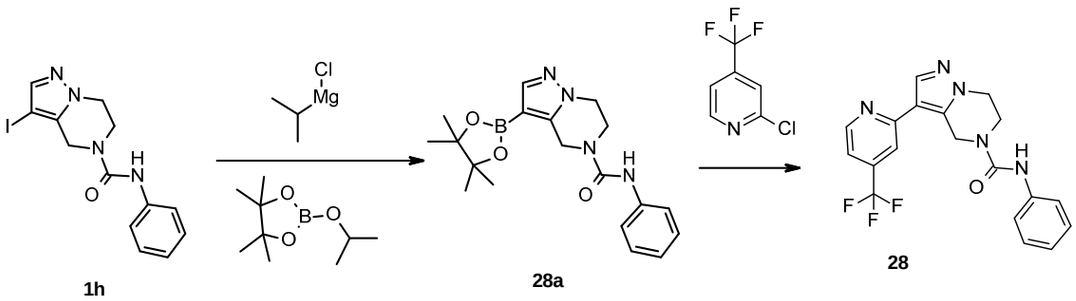
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (2-metoxilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **27** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 349. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,3, 19,0 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 28:

N-fenil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 28:



1h **28a** **28**

Etapa 1: **preparación de N-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 28a)**

A una solución de 3-yodo-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **1h**, 500 mg, 1,4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de isopropil magnesio (1,7 ml, 3,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y después se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (380 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió lentamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se

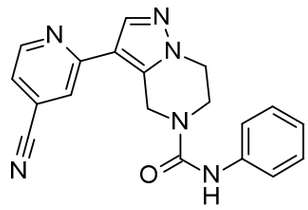
extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto **28a** (450 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 369.

Etapa 2: Preparación de N-fenil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 28)

A una mezcla de N-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **28a**, 100 mg, 0,3 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (108 mg, 0,6 mmol) y K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) en DMSO/H_2O (10:1, 2 ml, v/v) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (15 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 12 horas. Después de la refrigeración, después la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 28** (19 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 388. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,39 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 29:

3-(4-ciano-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

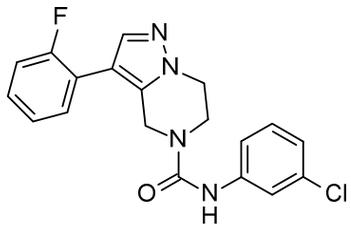


Preparación del Ejemplo 29:

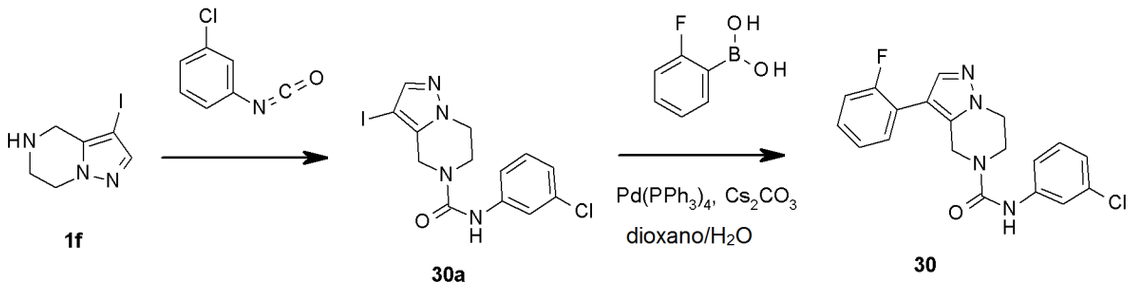
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-cloropiridin-4-carbonitrilo en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **29** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 345. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 5H), 7,31 - 7,12 (m, 1H), 6,65 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 30:

N-(3-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 30:



Etapa 1: Preparación de N-(3-clorofenil)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 30a)

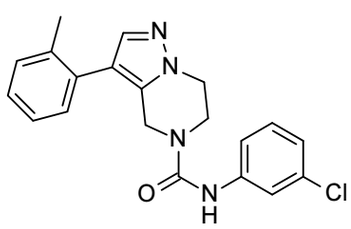
El compuesto **30a** se preparó de forma análoga al compuesto **1h** usando 1-cloro-3-isocianato-benceno (500 mg) en lugar de isocianatobenceno. El compuesto **30a** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (500 mg). LCMS ($M+H^+$): 403.

Etapa 2: Preparación de N-(3-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 30)

A una solución de N-(3-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **30a**, 0,1 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (10 ml, 10:1, v/v) se le añadió ácido (2-fluorofenil)borónico (40 mg, 0,33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,09 mmol) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 30** (5 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 371. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s a, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,15 (m, 6H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,91 - 4,74 (m, 2H), 4,24 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H).

Ejemplo 31:

N-(3-clorofenil)-3-(o-tolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

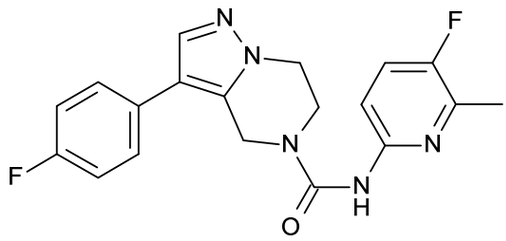


Preparación del Ejemplo 31:

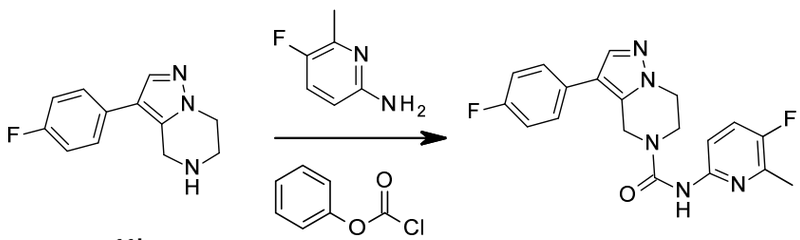
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (2-metilfenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **31** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 367. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (s, 1H), 7,59 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 32:

N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 32:

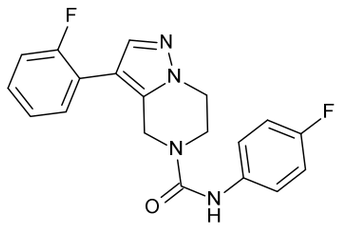


11b **32**

A una mezcla de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina (40 mg, 0,32 mmol) y Et_3N (65 mg, 0,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (50 mg, 0,12 mmol) lentamente a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadieron 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**) (41 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,2 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 32** en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 370. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,20 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 2,37 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

Ejemplo 33:

3-(2-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

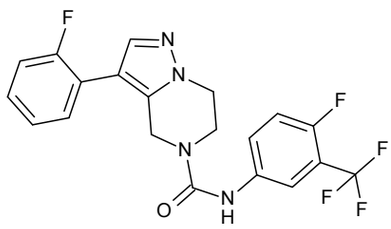


Preparación del Ejemplo 33:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 24** usando 4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. El Ejemplo **33** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45 mg). LCMS ($M+H^+$): 355. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,01 - 8,77 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H).

Ejemplo 34:

3-(2-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

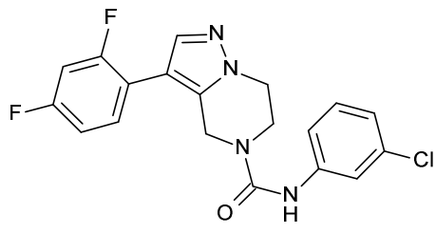


Preparación del Ejemplo 34:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 24** usando 3-trifluoro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. El Ejemplo **34** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 423. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,6, 6,3 Hz, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 2H), 7,52 - 7,21 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 2H).

Ejemplo 35:

N-(3-clorofenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

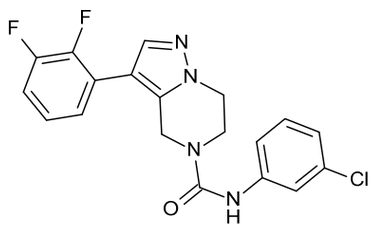


Preparación del Ejemplo 35:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (3,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **35** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 2H).

Ejemplo 36:

N-(3-clorofenil)-3-(2,3-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

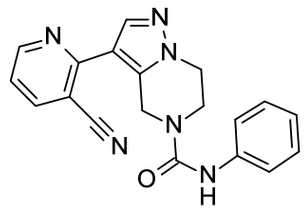


Preparación del Ejemplo 36:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (3,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **36** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,00 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 37:

3-(3-ciano-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

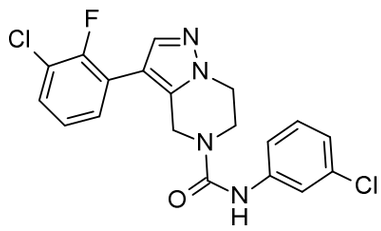


Preparación del Ejemplo 37:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-cloropiridin-3-carbonitrilo en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **37** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 345. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,89 (s, 2H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43 (s, 3H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,03 - 6,92 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 2H).

Ejemplo 38:

3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-N-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

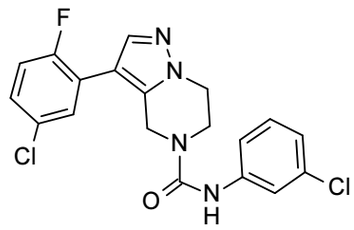


Preparación del Ejemplo 38:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (2-fluoro-3-clorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **38** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (41 mg). LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz,2H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 39:

3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-N-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

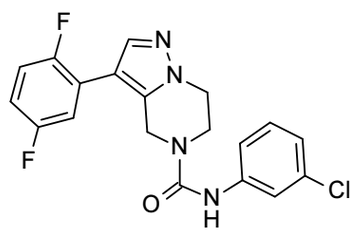


Preparación del Ejemplo 39:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (2-fluoro-5-clorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **39** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,71 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 2,6, 6,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,8, 9,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,06 (*t*, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 40:

N-(3-clorofenil)-3-(2,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

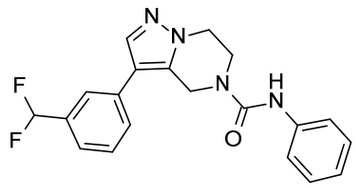


Preparación del Ejemplo 40:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 30** usando ácido (2,5-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **40** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (dt, J = 4,6, 9,3 Hz, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,38 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 41:

3-[3-(difluorometil)fenil]-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

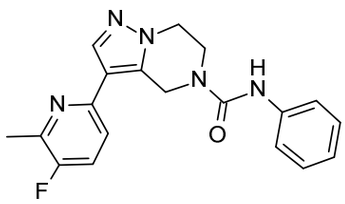


Preparación del Ejemplo 41:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 1-bromo-3-(difluorometil)benceno en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **41** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 369. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 42:

3-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

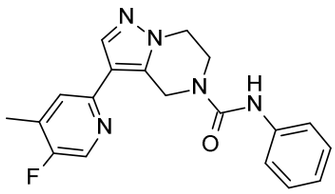


Preparación del Ejemplo 42:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 6-cloro-3-fluoro-2-metil-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **42** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 352. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,3 (s, 3H).

Ejemplo 43:

3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

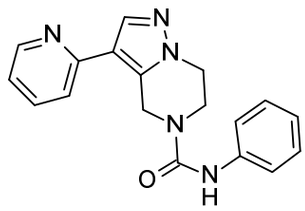


Preparación del Ejemplo 43:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-cloro-5-fluoro-4-metil-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **43** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 352. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,99 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 44:

N-fenil-3-(2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

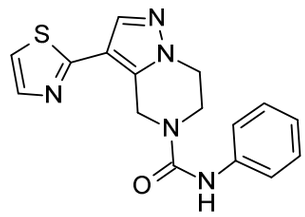


Preparación del Ejemplo 44:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-cloropiridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **44** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 320. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 45:

N-fenil-3-tiazol-2-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

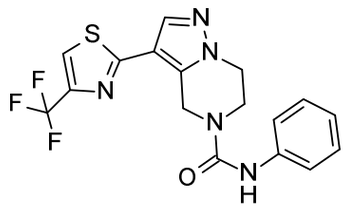


Preparación del Ejemplo 45:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-bromotiazol en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **45** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 326. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 46:

N-fenil-3-[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

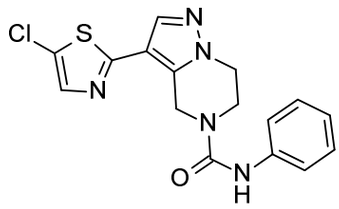


Preparación del Ejemplo 46:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 4-trifluorometil-2-bromotiazol en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **46** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,06 (s, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,37 - 4,32 (m, 2H), 4,10 (s, 2H).

Ejemplo 47:

3-(5-clorotiazol-2-il)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

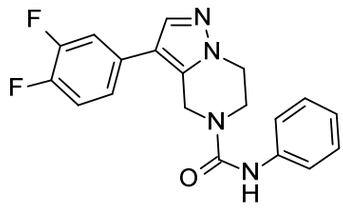


Preparación del Ejemplo 47:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 5-cloro-2-bromotiazol en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **47** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ($M+H^+$): 360. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,10 - 4,06 (m, 2H).

Ejemplo 48:

3-(3,4-difluorofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

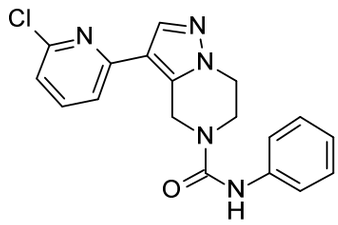


Preparación del Ejemplo 48:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3,4-difulorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **48** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 355. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 - 7,41 (m, 4H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 2H).

Ejemplo 49:

3-(6-cloro-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

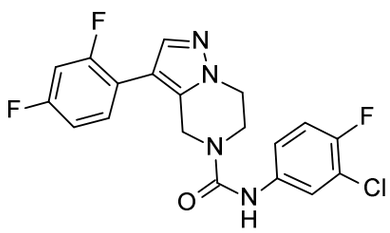


Preparación del Ejemplo 49:

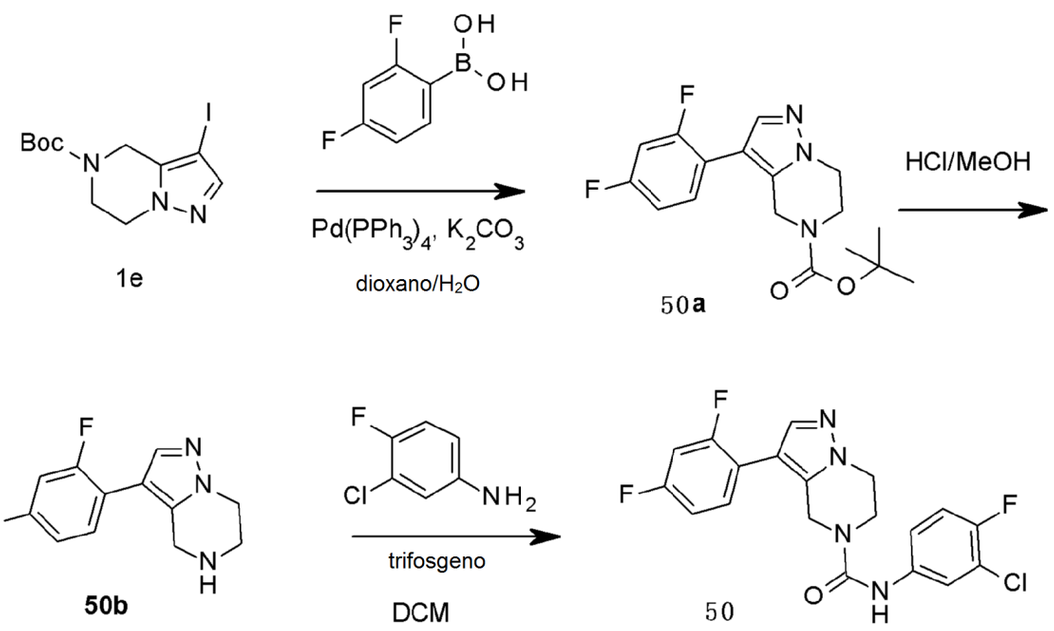
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2,6-dicloropiridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **49** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 354. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 50:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (50b)

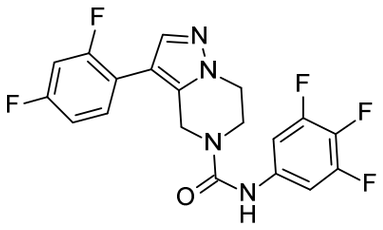
El compuesto **50b** se preparó de forma análoga al compuesto **11b** usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El compuesto **50b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 236.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 50)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **50** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 2H).

Ejemplo 51:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

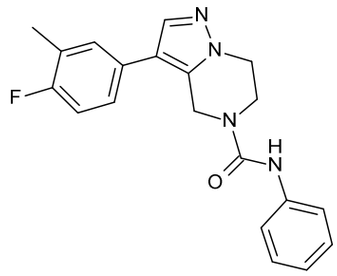


Preparación del Ejemplo 51:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **51** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22 mg). LCMS ($M+H^+$): 409. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,29 (m, 4H), 7,19 (dt, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,12 - 3,93 (m, 2H).

Ejemplo 52:

3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

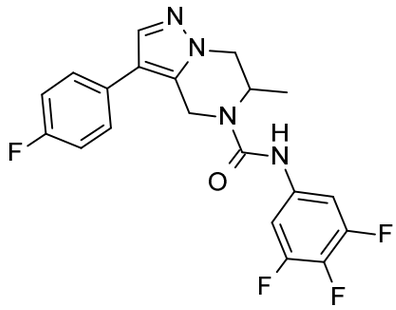


Preparación del Ejemplo 52:

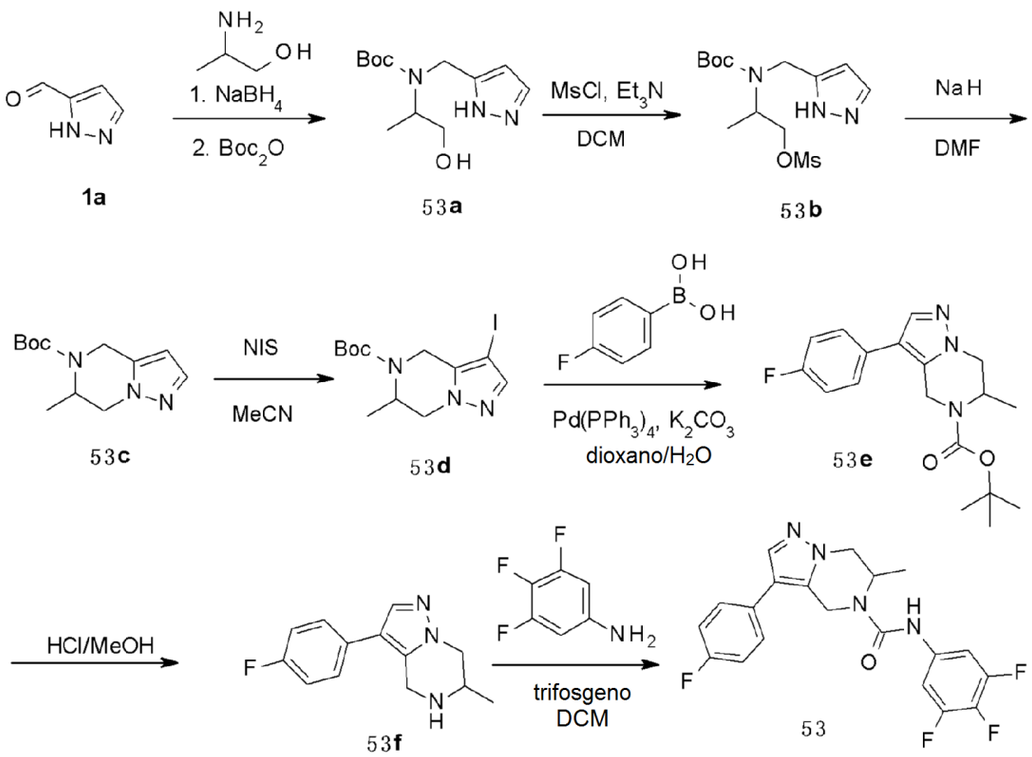
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-metil-4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **52** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 351. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,12 (m, 4H), 7,03 - 6,91 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 53:

3-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)carbamato de terc-butilo (compuesto 53a)

A una solución de 1H-pirazol-5-carbaldehído (compuesto **1a**, 54,0 g, 562,5 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió 2-aminopropan-1-ol (41,2 g, 675 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Se añadió $NaBH_4$ (25,9 g, 675,0 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más seguido de la adición de H_2O (300 ml) y Boc_2O (147,1 g, 675,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 0 %~5 % en DCM) para proporcionar el compuesto **53a** (80 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 334. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,30 - 6,07 (m, 1H), 4,62 - 4,37 (m, 2H), 4,33 - 3,99 (m, 1H), 3,74 - 3,47 (m, 2H), 1,54 - 1,27 (m, 9H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de metanosulfonato de 2-[terc-butoxicarbonil(1H-pirazol-5-ilmetil)amino]propilo (compuesto 53b)

A una mezcla de N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)carbamato de terc-butilo (compuesto **53a**, 80,0 g, 117,2 mmol) y Et_3N (100,5 g, 995,6 mmol) en DCM (800 ml) se le añadió lentamente MsCl (57,3 g, 497,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **53b** (100 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de 6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 53c)

A una solución de metanosulfonato de 2-[terc-butoxicarbonil(1H-pirazol-5-ilmetil)amino]propilo (compuesto **53b**, 100,0 g, 313,4 mmol) en DMF (1000 ml) se le añadió en porciones NaH (15,0 g, 376,2 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua (2000 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (1000 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~80 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **53c** (18,0 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 238. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,23 - 1,10 (m, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 53d)

A una solución de 6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53c**, 3,3 g, 14,8 mmol) en CH_3CN (40 ml) se le añadió lentamente NIS (5,0 g, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se extrajo con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10 %~80 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **53d** (4,8 g) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: **preparación de 3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 53e)**

A una mezcla de 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**, 1,1 g, 3 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (630 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 9 mmol) en dioxano/agua (10 ml, 5:1, v/v) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **53e** (550 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 332.

Etapa 6: preparación de 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 53f)

Una solución de 3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53e**, 550 mg, 1,7 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **53f** (400 mg) en forma de un

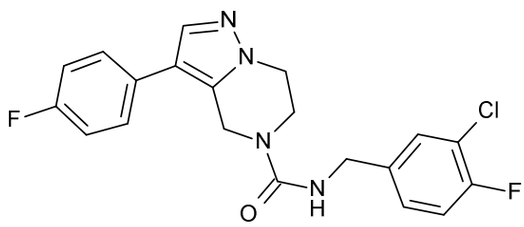
sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 232.

Etapa 7: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 53):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **53f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **53** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 6,5, 10,7 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, *2*H), 5,19 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,66 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 54:

N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

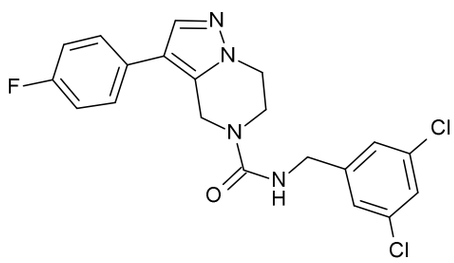


Preparación del Ejemplo 54:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (3-cloro-4-fluoro-fenil)metanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **54** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 3H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,25 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 55:

N-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

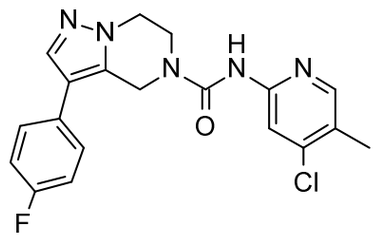


Preparación del Ejemplo 55:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (3,5-dicloro-fenil)metanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **55** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86 - 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 56:

N-(4-cloro-5-metil-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

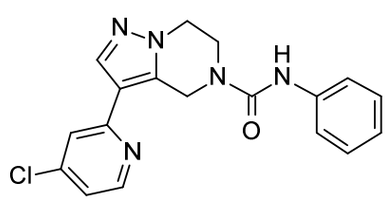


Preparación del Ejemplo 56:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 32** usando 4-cloro-5-metil-piridin-2-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina. El Ejemplo **56** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 386. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,5, 8,8 Hz, 2H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 57:

3-(4-cloro-2-piridil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



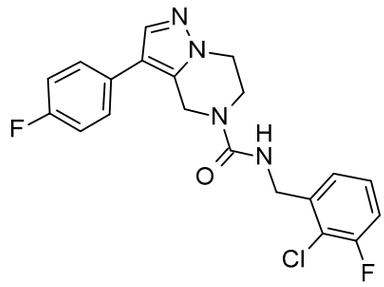
Preparación del Ejemplo 57:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2,4-dicloropiridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **57** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 354. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 1,9, 5,4 Hz, 1H), 7,25

(t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 58:

N-[(2-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

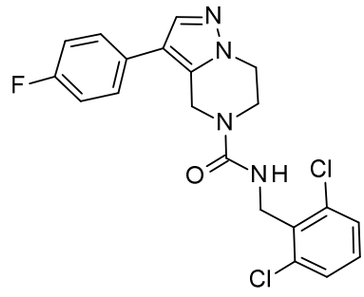


Preparación del Ejemplo 58:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (2-cloro-3fluoro-fenil)metanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **58** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,15 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 59:

N-[(2,6-diclorofenil)metil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

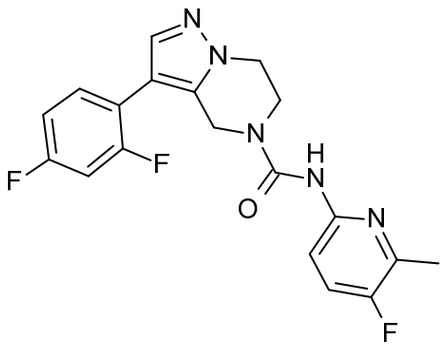


Preparación del Ejemplo 59:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (2,5-dicloro-fenil)metanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **59** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (s a, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,49 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 60:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

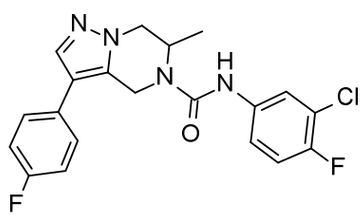


Preparación del Ejemplo 60:

A una mezcla de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina (40 mg, 0,32 mmol) y Et_3N (65 mg, 0,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (50 mg, 0,12 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadieron 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**, 44 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 1 hora y después se sometió a purificación por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 60** (16 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 388. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,63 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,36 (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 61:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



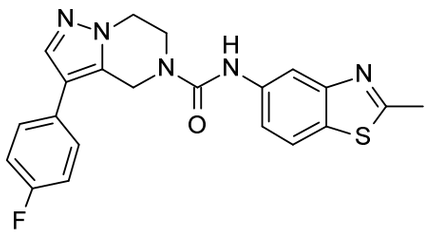
Preparación del Ejemplo 61:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **53f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El

Ejemplo **61** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 6,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,5, 8,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,65 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 62:

3-(4-fluorofenil)-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

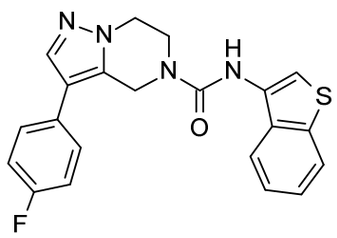


Preparación del Ejemplo 62:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-metil-1,3-benzotiazol-5-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **62** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (33 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 3H).

Ejemplo 63:

N-(benzotiofen-3-il)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

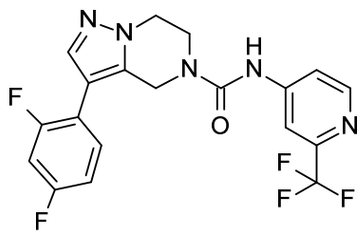


Preparación del Ejemplo 63:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-metil-1,3-benzotiazol-5-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **63** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 393. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 64:

3-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

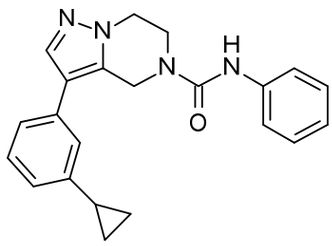


Preparación del Ejemplo 64:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(2, 4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **64** se proporcionó en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,64 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,27 (*t*, J = 5,3 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 65:

3-(3-ciclopropilfenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

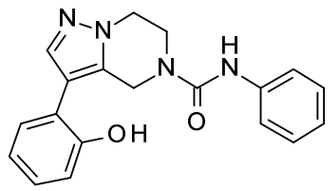


Preparación del Ejemplo 65:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 1-bromo-3-ciclopropil-benceno en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **65** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 359. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 7,10 (s a, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,70 - 6,53 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 2H).

Ejemplo 66:

3-(2-hidroxifenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

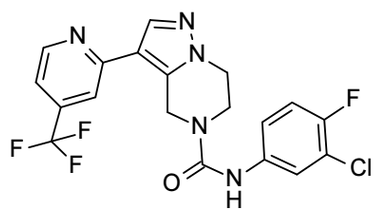


Preparación del Ejemplo 66:

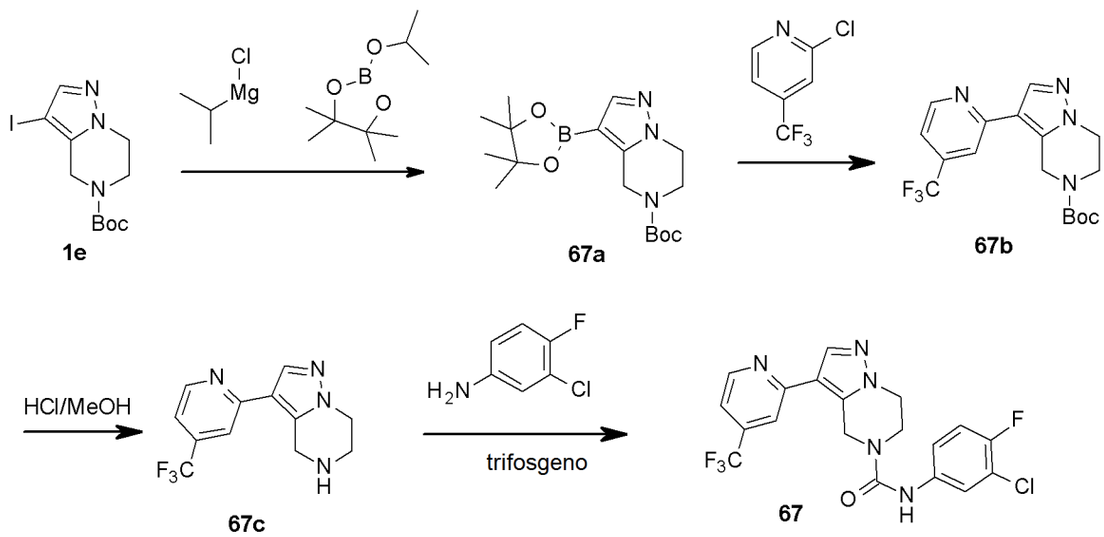
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 28** usando 2-bromofenol en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El Ejemplo **66** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 335. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,65 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,00 (m, 2H).

Ejemplo 67:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 67a)**

A una solución de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de

terc-butilo (compuesto **1e**, 500 mg, 1,4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de isopropil magnesio (1,7 ml, 3,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y después se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (380 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto **67a** (450 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 350.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 67b)

A una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **67a**, 450 mg, 1,3 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (324 mg, 1,8 mmol) y K_2CO_3 (252 mg, 1,8 mmol) en DMSO/H_2O (10 ml, 10:1, v/v) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (50 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **67b** (300 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 369.

Etapa 3: preparación de 3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 67c)

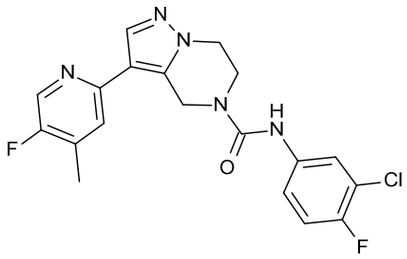
Una solución de 3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **67b**, 300 mg, 1,7 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **67c** (200 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 269.

Etapa 4: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 67)

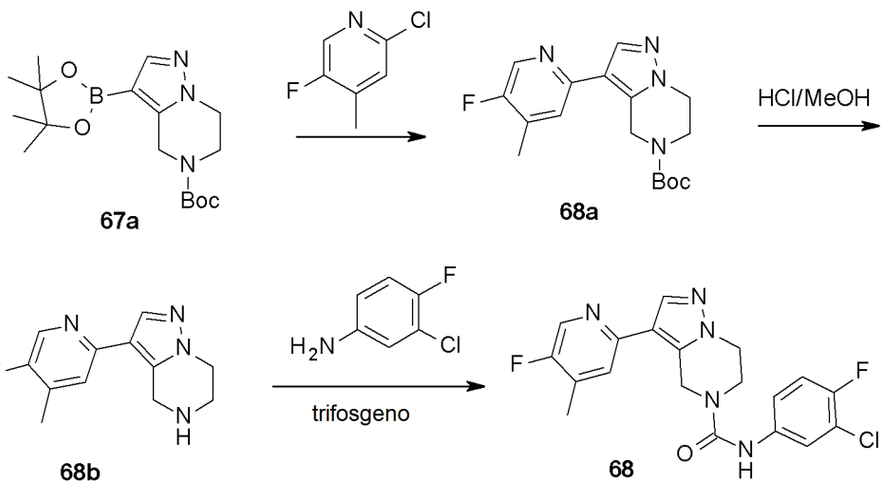
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina y 3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **67c**) en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**), respectivamente. El Ejemplo **67** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 440. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,13 (s a, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).

Ejemplo 68:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



67a 68a 68b 68

Preparación de 3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 68b):

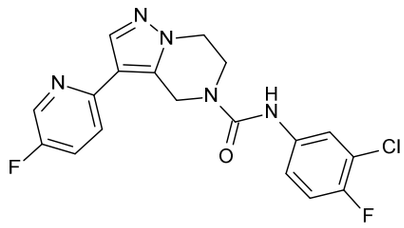
El compuesto **68b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-4-metil-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El compuesto **68b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 233.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 68):

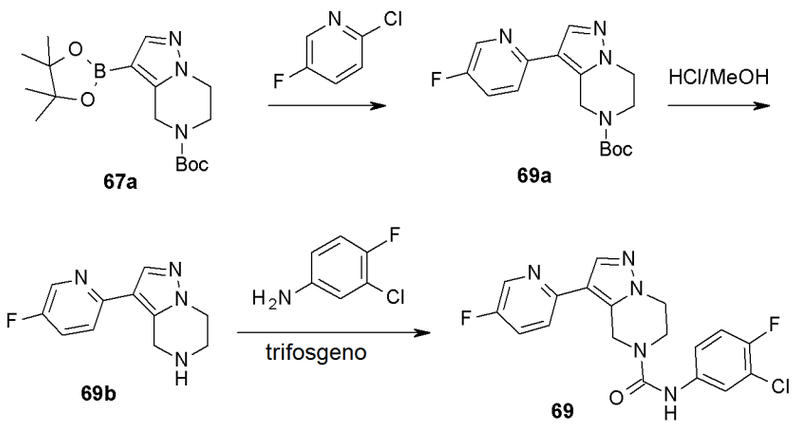
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina y 3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **68b**) en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**), respectivamente. El Ejemplo **68** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 404. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 69:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(5-fluoro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 69b):

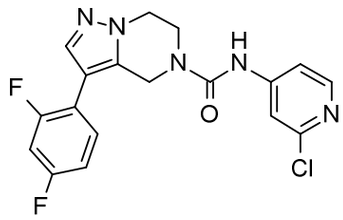
El compuesto **69b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El compuesto **69b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 219.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 69):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **69b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **69** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 390. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 70:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

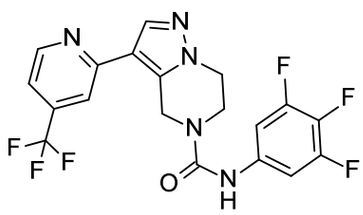


Preparación del Ejemplo 70:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 3-trifuluorometilanilina y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **70** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27 mg). LCMS ($M+H^+$): 390. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H).

Ejemplo 71:

3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

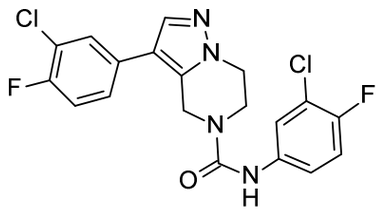


Preparación del Ejemplo 71:

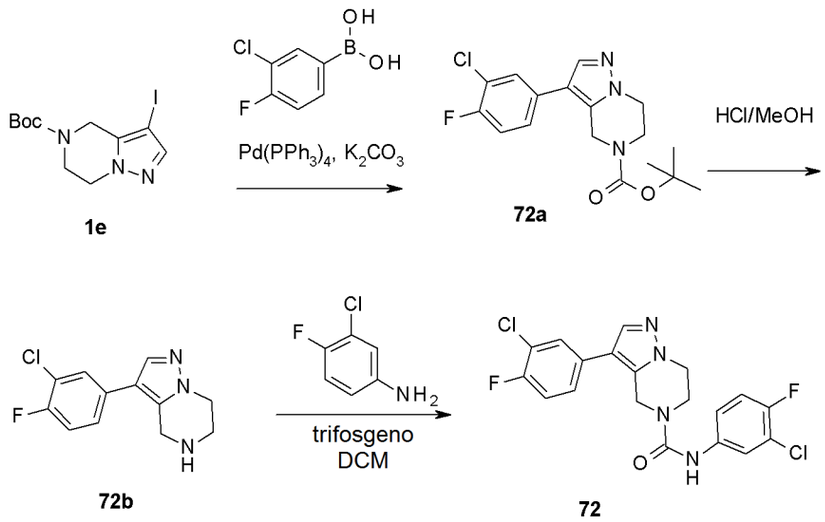
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **67c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **71** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 442. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,4, 10,7 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,26 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 72:

N,3-bis(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 72b):

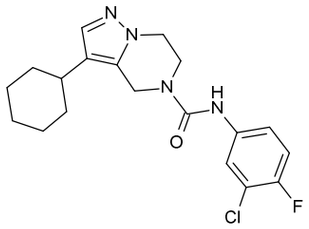
El compuesto **72b** se preparó de forma análoga al compuesto **11b** usando ácido (3-cloro-4-fluoro-fenil)borónico (300 mg) en lugar de ácido (4-fluoro-fenil)borónico. El compuesto **72b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 252.

Preparación de N,3-bis(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 72):

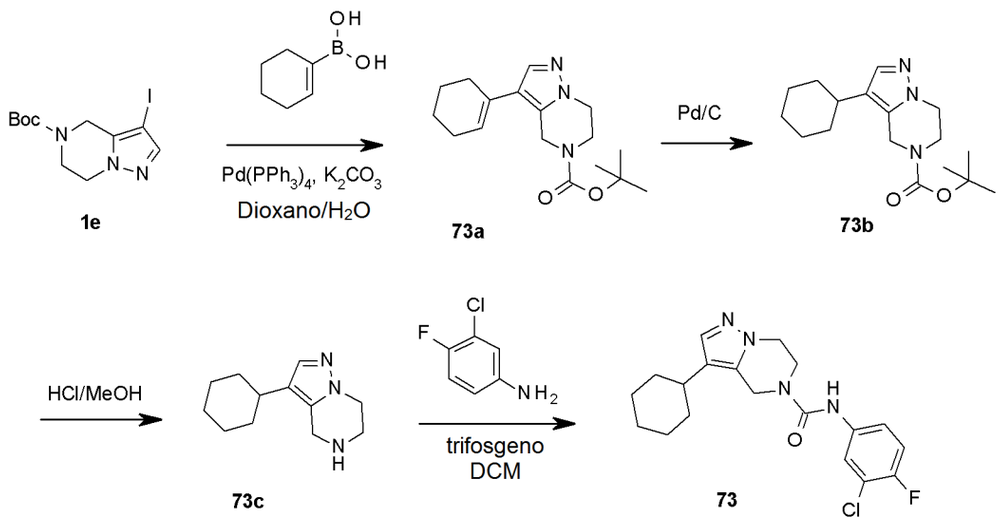
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **72b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **72** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 443. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,22 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H).

Ejemplo 73:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclohexil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 73c):

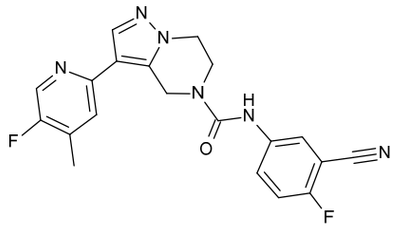
El compuesto **73c** se preparó de forma análoga al compuesto **26c** usando ácido ciclohexen-1-ilborónico en lugar de ácido ciclopenten-1-ilborónico. El compuesto **73c** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 306.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclohexil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 73):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **73c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **73** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 377. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 4,3, 7,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 5H), 1,38 - 1,20 (m, 5H).

Ejemplo 74:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

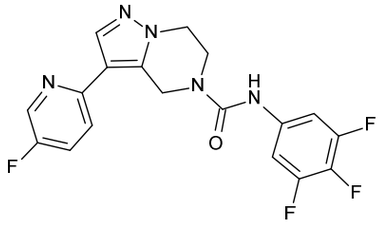


Preparación del Ejemplo 74:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **68b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **74** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 396. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 75:

3-(5-fluoro-2-piridil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

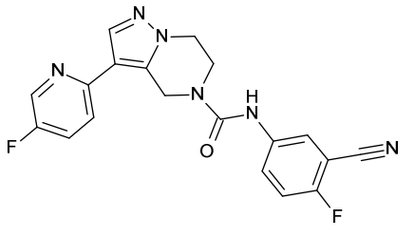


Preparación del Ejemplo 75:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **69b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **75** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 392. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,35 - 9,22 (m, 1H), 8,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 76:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

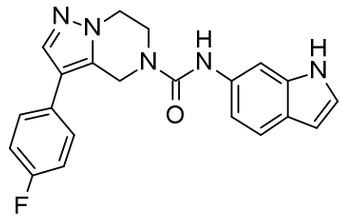


Preparación del Ejemplo 76:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **69b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **76** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (42 mg). LCMS ($M+H^+$): 381. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,6, 5,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 3H), 7,46 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 77:

3-(4-fluorofenil)-N-(1H-indol-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

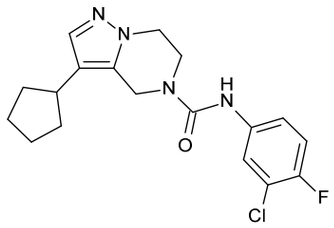


Preparación del Ejemplo 77:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 1H-indol-6-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **77** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ($M+H^+$): 376. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 2H), 4,25- 4,21 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H).

Ejemplo 78:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

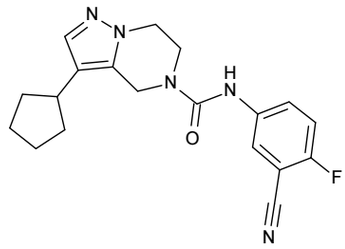


Preparación del Ejemplo 78:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **78** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 363. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 79:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

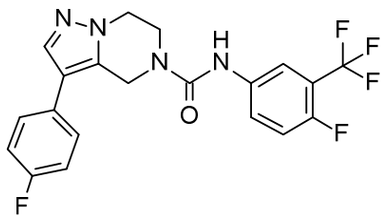


Preparación del Ejemplo 79:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **79** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 354. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 2,8, 5,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 80:

3-(4-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

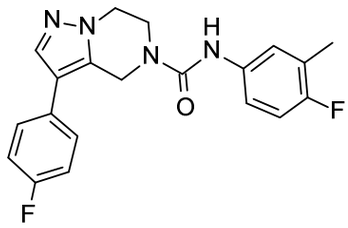


Preparación del Ejemplo 80:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-fluoro-3-trifluorometilanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **80** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ($M+H^+$): 423. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,98 - 7,71 (m, 3H), 7,57 - 7,37 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 81:

N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

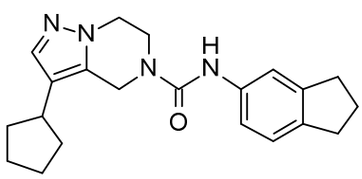


Preparación del Ejemplo 81:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-fluoro-3-metil-anilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **81** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (36 mg). LCMS ($M+H^+$): 369. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 4H), 7,02 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 82:

3-ciclopentil-N-indan-5-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



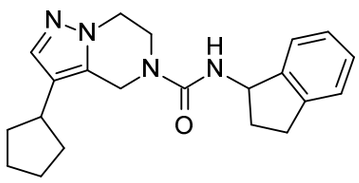
Preparación del Ejemplo 82:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del

Ejemplo 11 usando indan-5-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **82** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 351. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,50 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,43 - 4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 5H), 2,15 - 1,98 (m, 4H), 1,87 - 1,62 (m, 4H), 1,57 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 83:

3-ciclopentil-N-indan-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

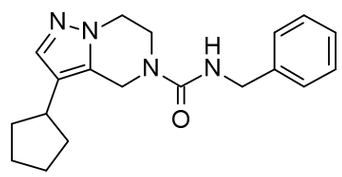


Preparación del Ejemplo 83:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando indan-1-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **83** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 351. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 5,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,17 - 4,79 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 - 2,76 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,60 (m, 5H), 1,57 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 84:

N-bencil-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



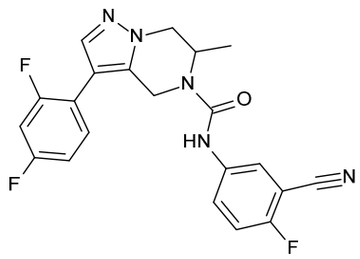
Preparación del Ejemplo 84:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando bencilamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **84** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 325. ^{1}H RMN

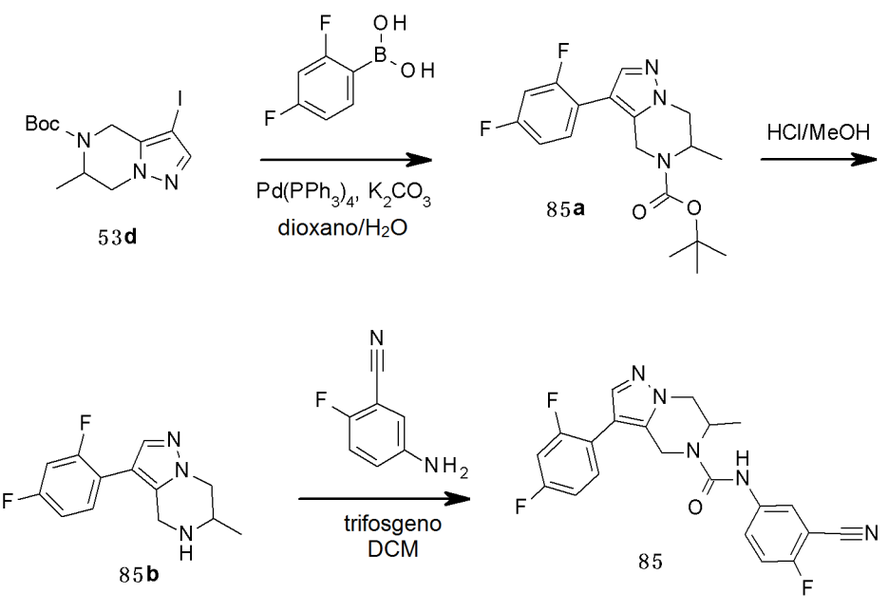
(400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 (s, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 5H), 5,29 (s a, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 2H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 4,27 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 85:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 85b):

El compuesto **85b** se preparó de forma análoga al compuesto **53f** usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El compuesto **85b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 250.

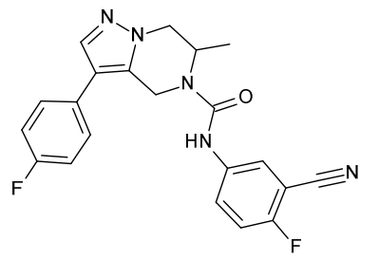
Preparación de N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 85):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **85** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (33 mg). LCMS

($M+H^+$): 412. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,7, 5,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 6,7, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,53 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 86:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

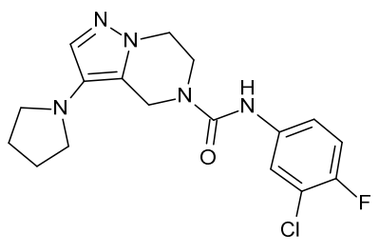


Preparación del Ejemplo 86:

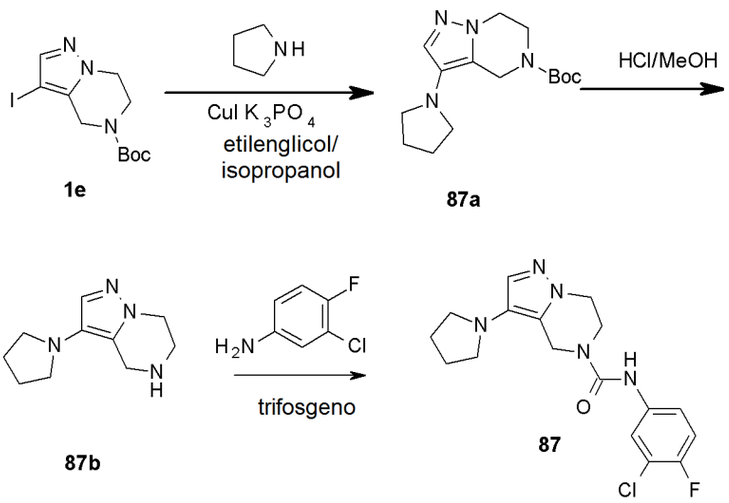
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-trifluorometilanilina y 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **53f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **86** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,16 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,7, 5,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,03 - 4,85 (m, 1H), 4,67 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 87:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 87a)**

A una solución de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 350 mg 1,0 mmol), pirrolidina (140 mg, 2,0 mmol) y K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol) en etano-1,2-diol/propan-2-ol (10 ml, 2:1, v/v) se le añadieron CuI (40 mg 0,2 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó en microondas durante 2 horas a 120 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **87a** (100 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 293.

Etapa 2: preparación de 3-pirrolidin-1-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 87b):

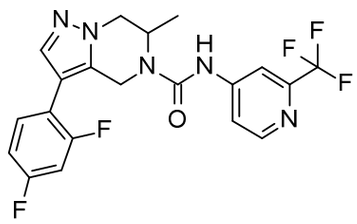
Una solución de 3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **87a**, 88 mg, 0,3 mmol) en HCl/MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **87b** (80 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 293.

Etapa 3: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 87):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-pirrolidin-1-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **87b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **87** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 364. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,58 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,68 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,00 (*t*, J = 5,5 Hz, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,00(m, 4H).

Ejemplo 88:

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

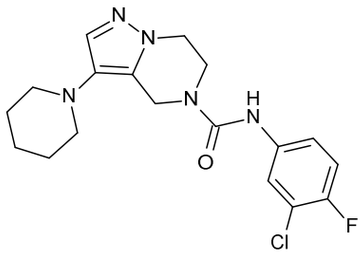


Preparación del Ejemplo 88:

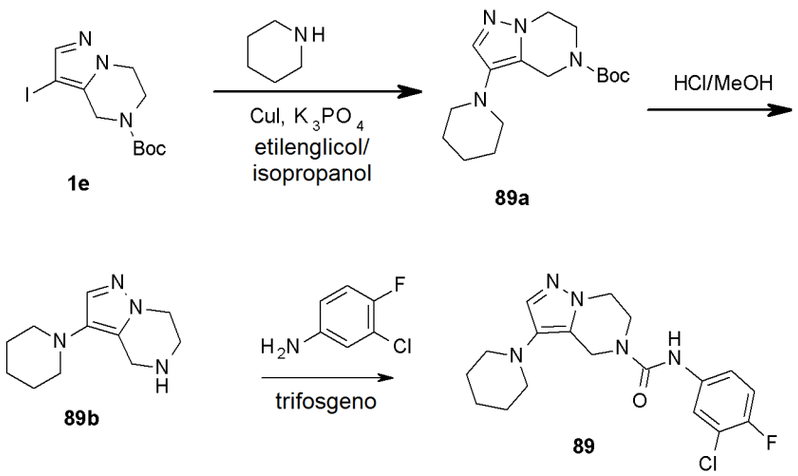
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **88** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28 mg). LCMS ($M+H^+$): 438. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,57 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 89:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 89b):

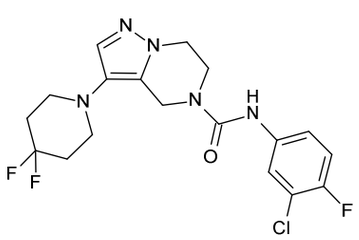
El compuesto **89b** se preparó de forma análoga al compuesto **87b** usando piperidina en lugar de pirrolidina. El compuesto **89b** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 207.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 89):

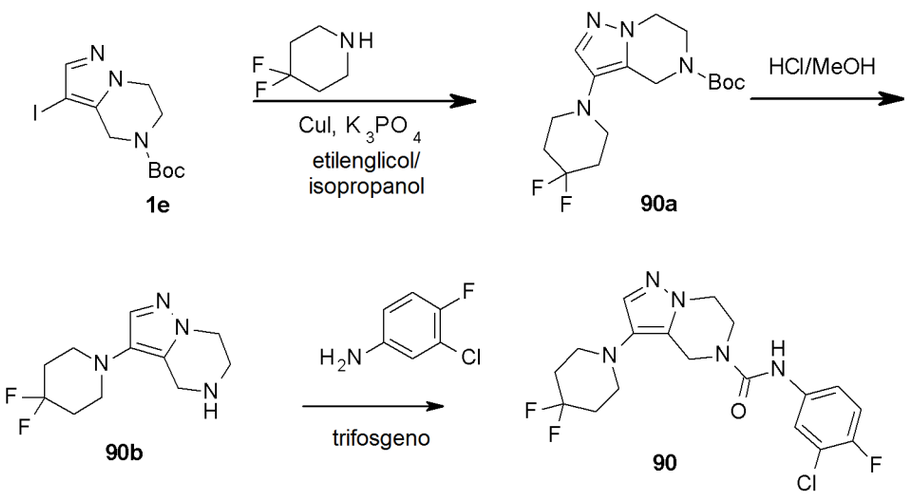
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **89b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **89** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 378. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,03 (s a, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 1,61 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 90:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 90b):

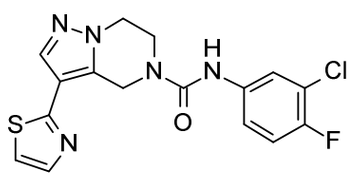
El compuesto **90b** se preparó de forma análoga al compuesto **87b** usando 4,4-difluoropiperidina en lugar de pirrolidina. El compuesto **90b** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 243.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 90):

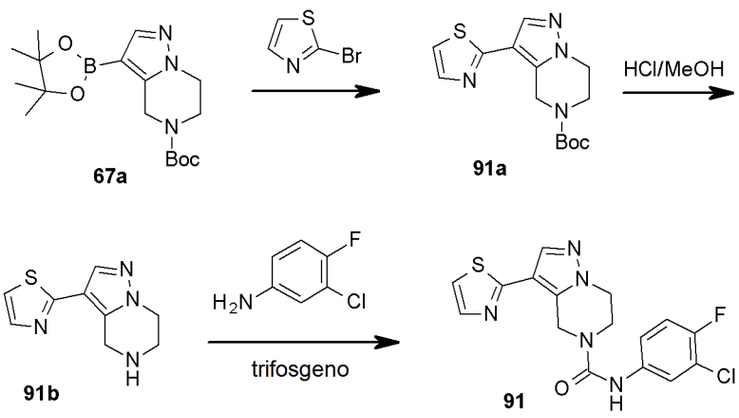
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **90b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **90** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 414. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,03 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,16 - 1,96 (m, 4H).

Ejemplo 91:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tiazol-2-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)tiazol (compuesto 91b):

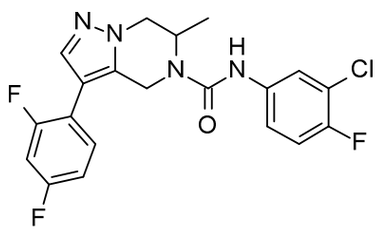
El compuesto **91b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-bromotiazol en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El compuesto **91b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 207.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tiazol-2-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 91):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)tiazol (compuesto **91b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **91** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 378. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,6, 6,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 2,6, 4,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 92:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



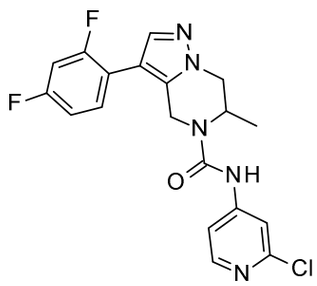
Preparación del Ejemplo 92:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto

11b). El Ejemplo **92** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,97 (s, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 5,08 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,87 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 93:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

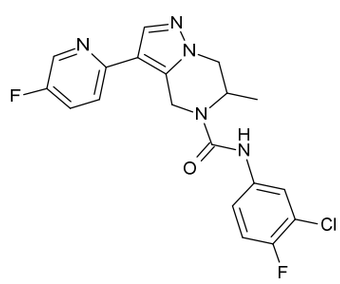


Preparación del Ejemplo 93:

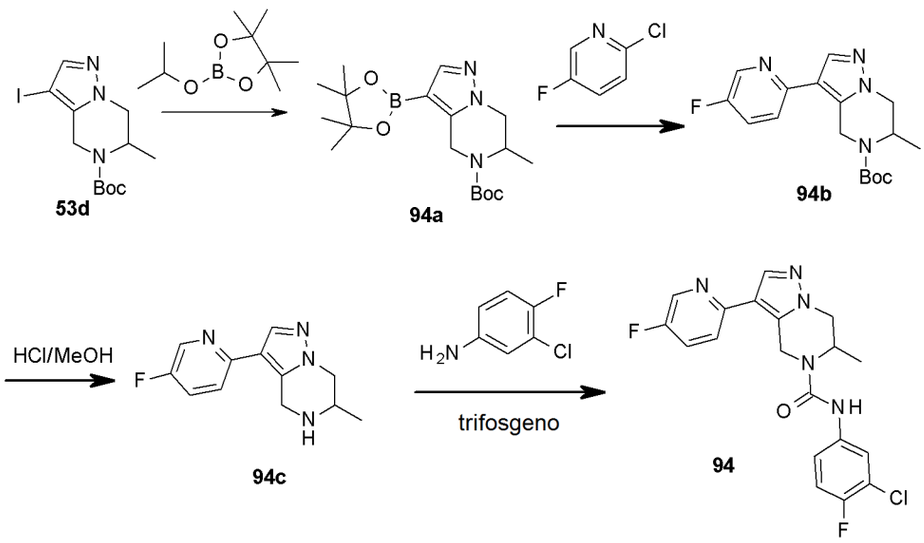
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-cloro-piridin-4-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **93** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 404. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,10 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 3H).

Ejemplo 94:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema



Preparación de 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 94c):

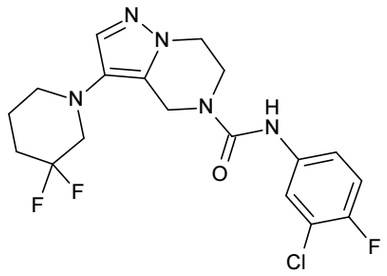
El compuesto **94c** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina y 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El compuesto **94c** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 233.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 94):

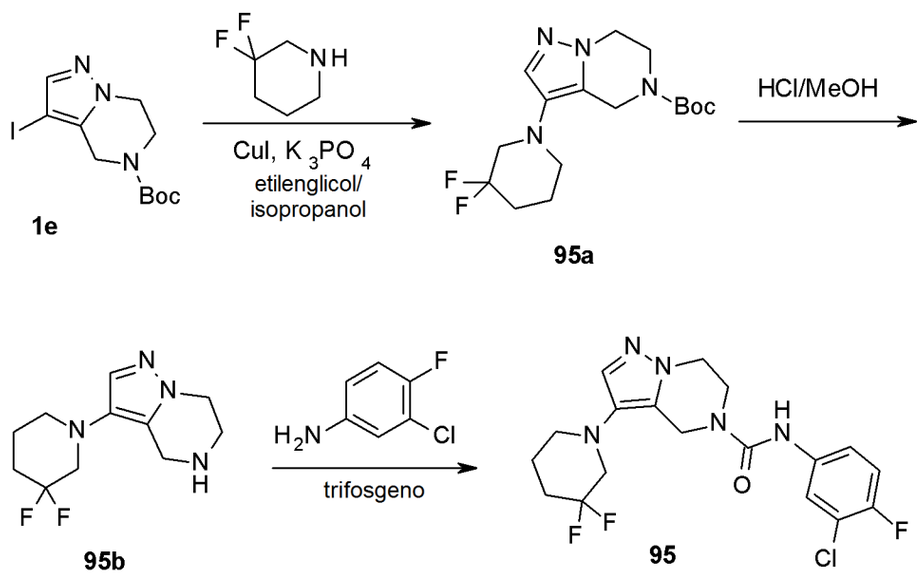
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **94** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (48 mg). LCMS ($M+H^+$): 404. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 5,44 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,62 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 95:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(3,3-difluoro-1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 95b):

El compuesto **95b** se preparó de forma análoga al compuesto **87b** usando 4,4-difluoropiperidina en lugar de pirrolidina. El compuesto **95b** se produjo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 243.

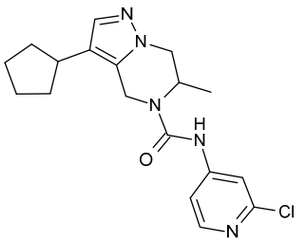
Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoro-1-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 95):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(3,3-difluoro-1-piperidil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **95b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **95** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 414. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 6,5, 13,6 Hz, 2H), 1,78 (m, 2H).

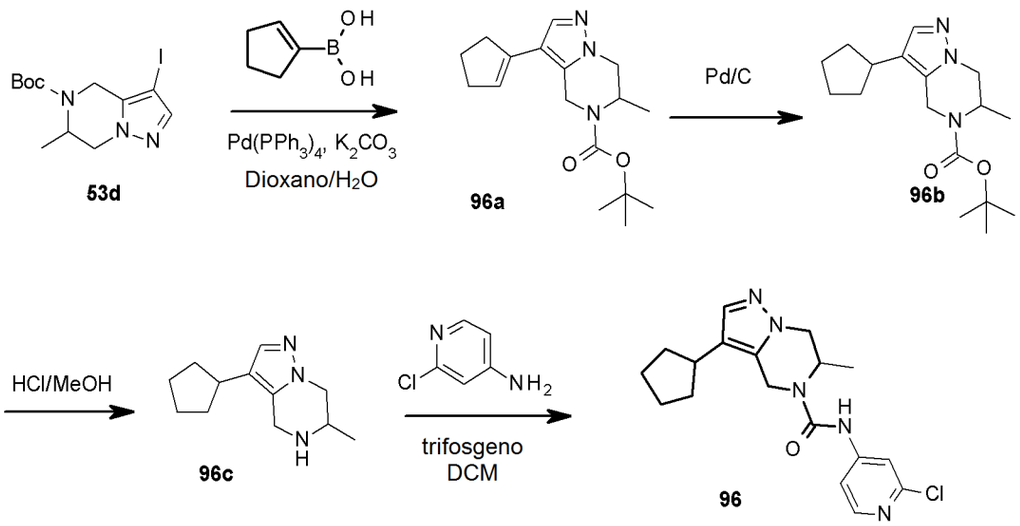
Ejemplo 96:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 96c)

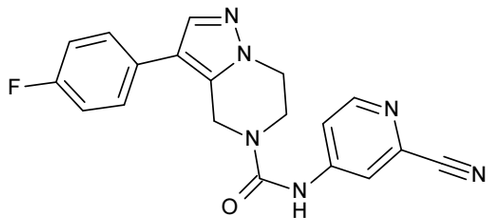
El compuesto **96c** se preparó de forma análoga al compuesto **26c** usando 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El compuesto **96c** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 257.

Preparación de N-(2-cloro-4-piridil)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 96)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-cloro-piridin-4-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **96c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **96** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 360. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,8, 5,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,00 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,40 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 97:

N-(2-ciano-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

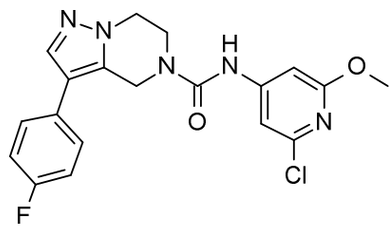


Preparación del Ejemplo 97:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 4-aminopiridin-2-carbonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **97** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 363. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s a, 1 H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 5,5, 8,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 98:

N-(2-cloro-6-metoxi-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

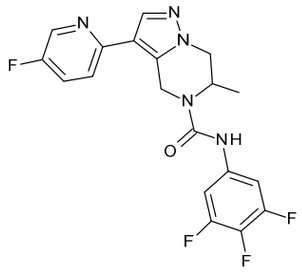


Preparación del Ejemplo 98:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-cloro-6-metoxi-piridin-4-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **98** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 402. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,45 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 99:

3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

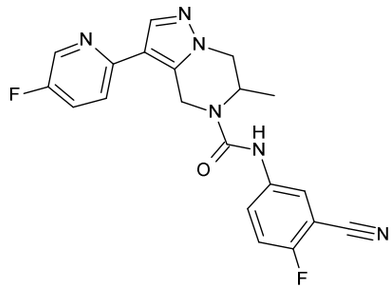


Preparación del Ejemplo 99:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **99** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 6,6, 10,7 Hz, 2H), 5,47 - 5,38 (m, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 100:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

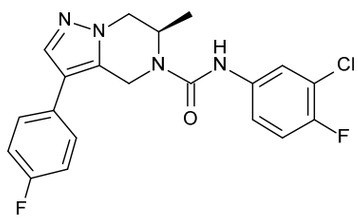


Preparación del Ejemplo 100:

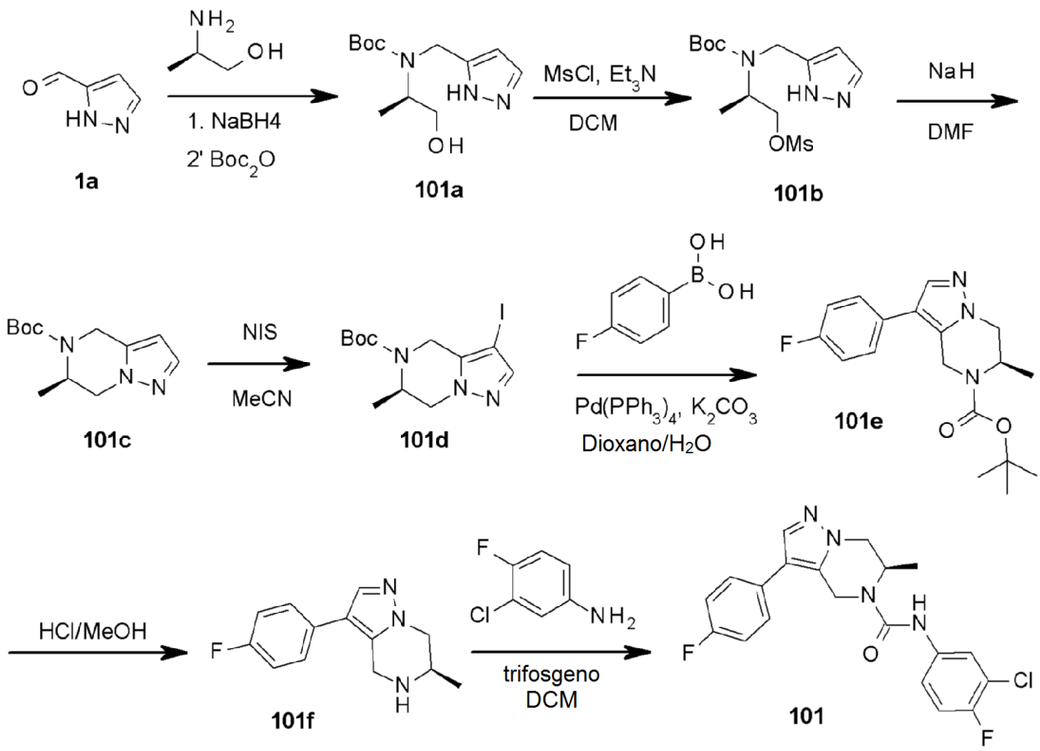
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **100** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 395. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 5,45 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,69 - 4,605 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 101:

(6R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6R)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 101f):

El compuesto **101f** se preparó de forma análoga al compuesto **53f** usando (2R)-2-aminopropan-1-ol en lugar de 2-aminopropan-1-ol. El compuesto **101f** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 232.

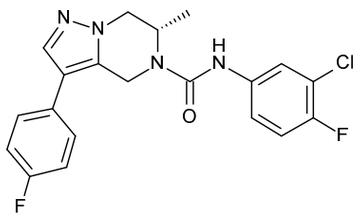
Preparación de (6R)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 101):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y (6R)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **101f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **101** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (dt, J = 1,9, 8,8 Hz, 3H), 5,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,72 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,3,

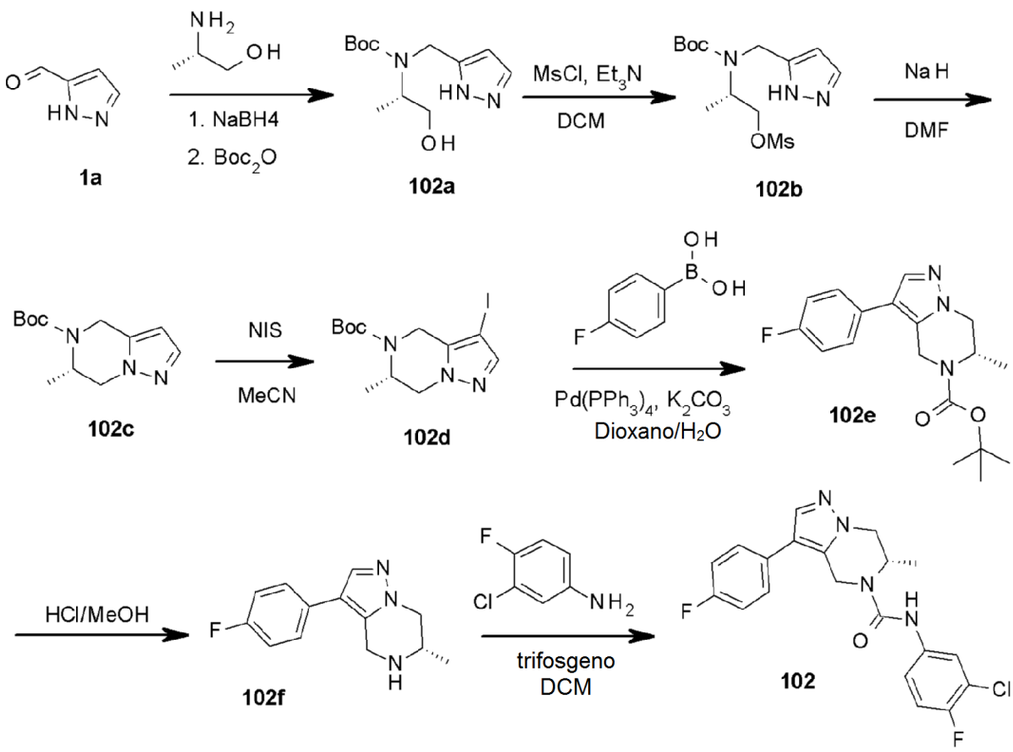
12,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 102:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 102f):

El compuesto **102f** se preparó de forma análoga al compuesto **53f** usando (2S)-2-aminopropan-1-ol en lugar de 2-aminopropan-1-ol. El compuesto **102f** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 g). LCMS ($M+H^+$): 232.

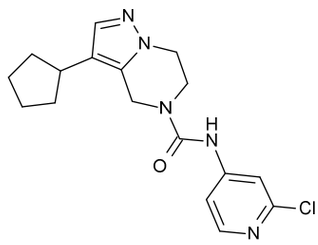
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 102):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-trifluorometilanilina y (6S)-3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **102f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **102** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$):

403. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (dt, J = 1,9, 8,8 Hz, 3H), 5,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,72 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,3, 12,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 103:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-ciclopentil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

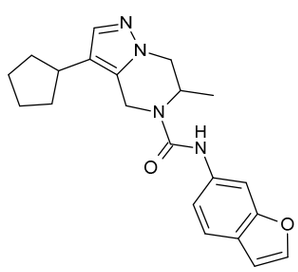


Preparación del Ejemplo 103:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 2-cloro-piridin-4-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **26c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **103** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 346. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 5,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 1,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 104:

N-(benzofuran-6-il)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

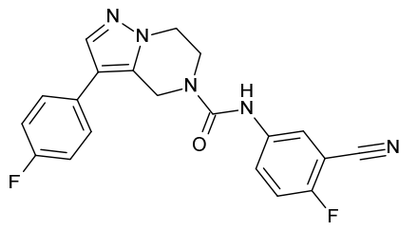


Preparación del Ejemplo 104:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando benzofuran-6-amina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **96c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **104** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 365. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,99 - 4,83 (m, 2H), 4,52 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 4,1, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,83 - 1,55 (m, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 105:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

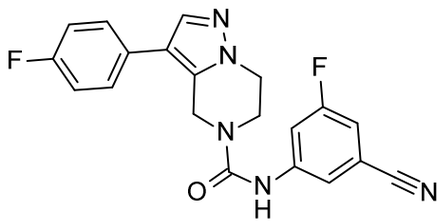


Preparación del Ejemplo 105:

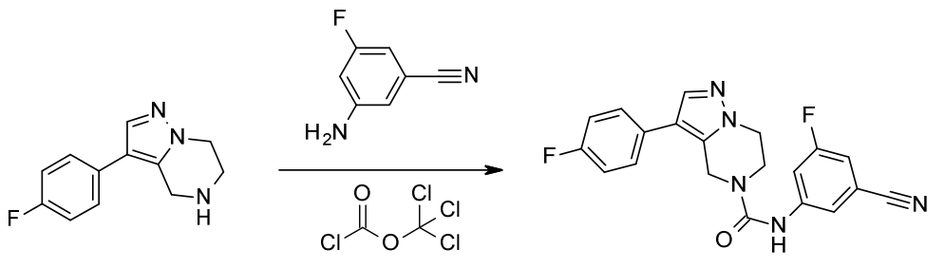
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **105** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22 mg). LCMS ($M+H^+$): 380. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,28 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,6, 5,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 106:

N-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



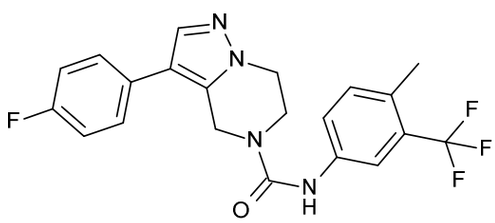
11b **106**

Preparación del Ejemplo 106:

A una solución de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo (30 mg, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió carbonocloridato de triclorometilo (19 mg, 0,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a la mezcla de reacción anterior se le añadió lentamente otra mezcla de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**, 22 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 106** (4 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 380. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 107:

3-(4-fluorofenil)-N-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

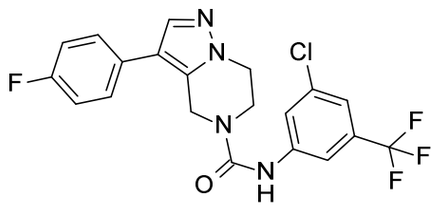


Preparación del Ejemplo 107:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 4-metil-3-trifluorometil-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **107** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 108:

N-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

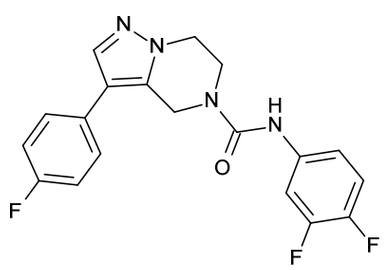


Preparación del Ejemplo 108:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-5-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **108** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 439. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 109:

N-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



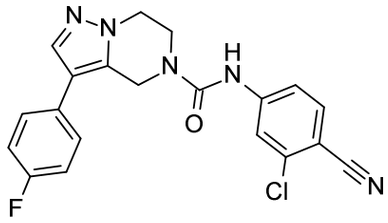
Preparación del Ejemplo 109:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **109** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 373. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,23 - 7,10

(m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 110:

N-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

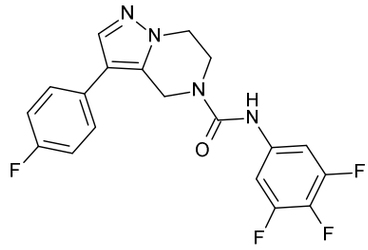


Preparación del Ejemplo 110:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 4-amino-2-cloro-benzonitrilo en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **110** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 396. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 111:

3-(4-fluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

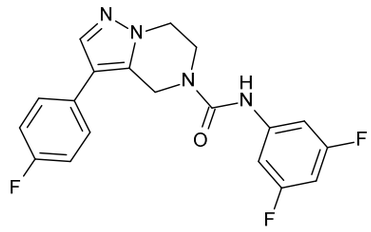


Preparación del Ejemplo 111:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **111** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 391. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 6,5, 10,3 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 112:

N-(3,5-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

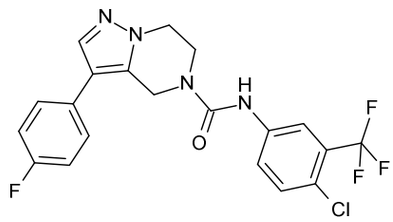


Preparación del Ejemplo 112:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,5-difluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **112** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 373. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,4, 8,9 Hz, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 4H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 113:

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

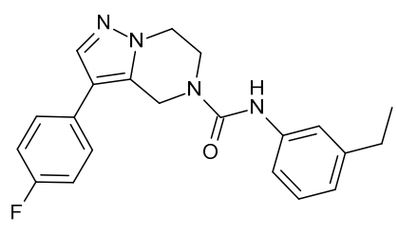


Preparación del Ejemplo 113:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **113** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 439. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 114:

N-(3-etilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

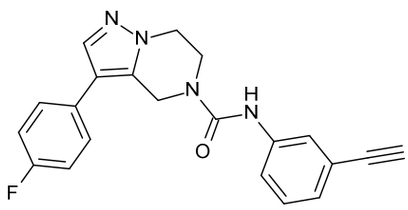


Preparación del Ejemplo 114:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-etilanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **114** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 365. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,07 (m, 5H), 6,99 - 6,81 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Ejemplo 115:

N-(3-etinilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

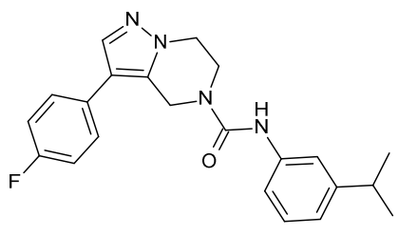


Preparación del Ejemplo 115:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-etinilanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **115** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 361. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H).

Ejemplo 116:

3-(4-fluorofenil)-N-(3-isopropilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



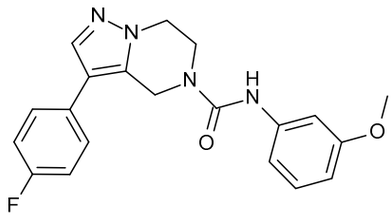
Preparación del Ejemplo 116:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-isopropilanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **116** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ($M+H^+$): 379. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,4, 8,9 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 4H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31

(t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 117:

3-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

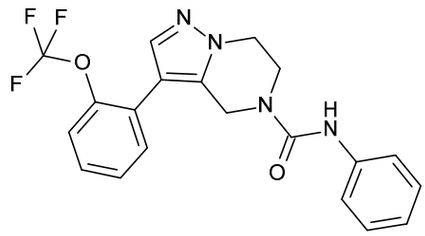


Preparación del Ejemplo 117:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-metoxil anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **117** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 367. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,18 (dt, J = 3,6, 8,5 Hz, 3H), 7,07 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H).

Ejemplo 118:

N-fenil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

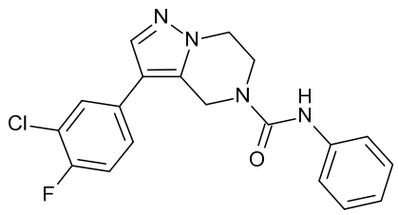


Preparación del Ejemplo 118:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido 2-(trifluorometoxi)fenil-borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **118** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 119:

3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

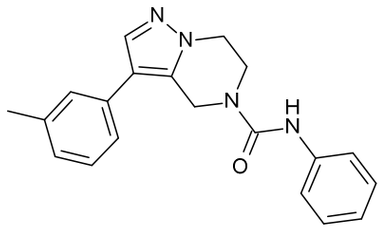


Preparación del Ejemplo 119:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **119** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (32 mg). LCMS ($M+H^+$): 371. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 120:

3-(m-tolil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

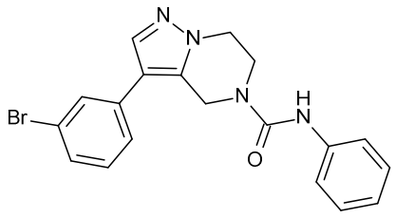


Preparación del Ejemplo 120:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-metil-fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **120** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 333. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 121:

3-(3-bromofenil)-N-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

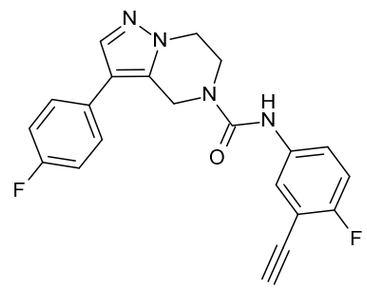


Preparación del Ejemplo 121:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido (3-bromofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **121** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 397. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 122:

N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

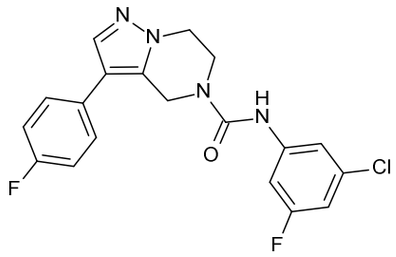


Preparación del Ejemplo 122:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-etinil-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **122** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 379. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,8, 6,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H).

Ejemplo 123:

N-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

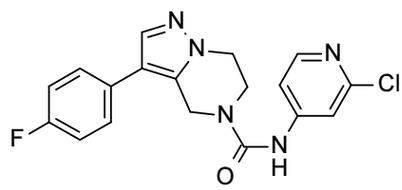


Preparación del Ejemplo 123:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-5-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **123** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 2,1, 11,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,84 (td, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 124:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

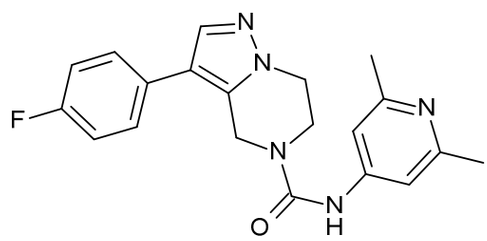


Preparación del Ejemplo 124:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **124** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 372. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 125:

N-(2,6-dimetil-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

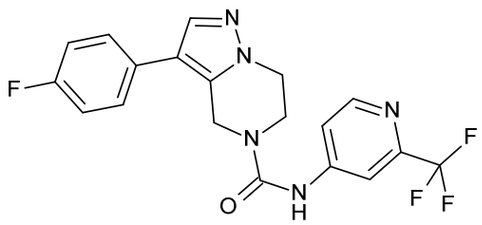


Preparación del Ejemplo 125:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2,6-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **125** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 366. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 6H).

Ejemplo 126:

3-(4-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

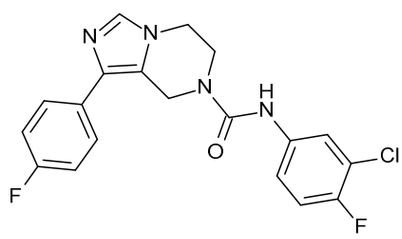


Preparación del Ejemplo 126:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **126** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,48 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,0, 5,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,36 - 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 127:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



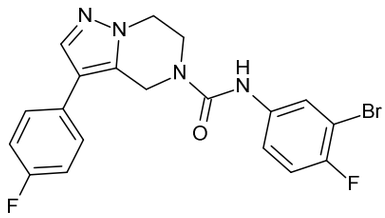
Preparación del Ejemplo 127:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9e**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **127** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H

RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 128:

N-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

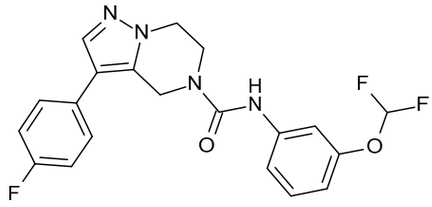


Preparación del Ejemplo 128:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-bromo-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **128** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg). LCMS ($M+H^+$): 433. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 5,3, 9,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 129:

N-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

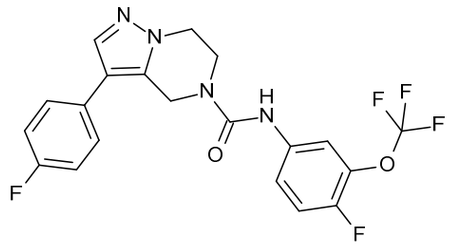


Preparación del Ejemplo 129:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-(difluorometoxi)anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **129** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 76 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 130:

3-(4-fluorofenil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

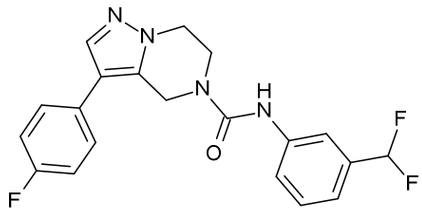


Preparación del Ejemplo 130:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **130** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 439. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 1,1, 6,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 131:

N-[3-(difluorometil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

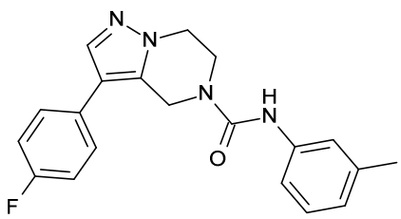


Preparación del Ejemplo 131:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-(difluorometil)anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **131** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 387. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 3H), 6,73 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 132:

3-(4-fluorofenil)-N-(m-tolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

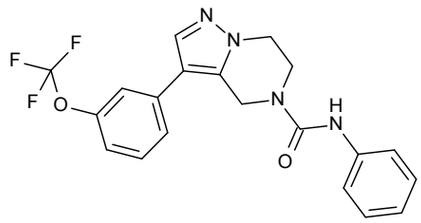


Preparación del Ejemplo 132:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-metilanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **132** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 351. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,08 (m, 5H), 6,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 133:

N-fenil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

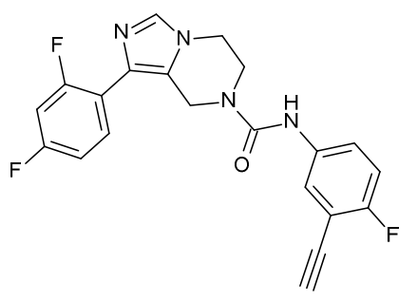


Preparación del Ejemplo 133:

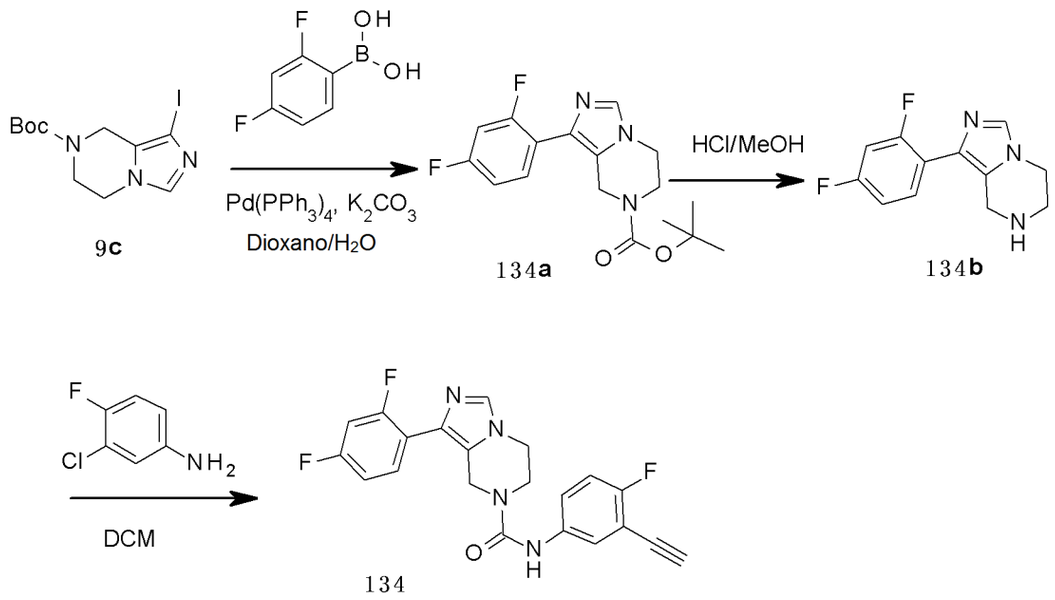
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 1** usando ácido 3-(trifluorometoxi)fenil-borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El Ejemplo **133** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 134:

1-(2,4-difluorofenil)-N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto 134b):

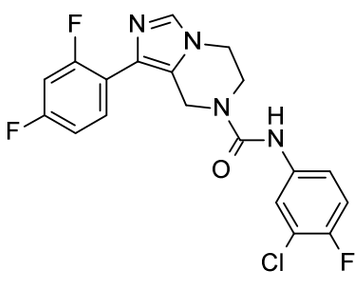
El compuesto **134b** se preparó de forma análoga al compuesto **9e** usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El compuesto **134b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 236.

Preparación de 1-(2,4-difluorofenil)-N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida (Ejemplo 134):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-etinil-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **134** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 397. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 2,8, 6,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 4,81 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (*J*=5,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H).

Ejemplo 135:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

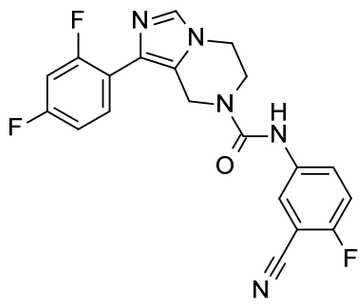


Preparación del Ejemplo 135:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **135** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg). LCMS ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,00 (m, 3H), 4,81 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 (*J*=5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 136:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

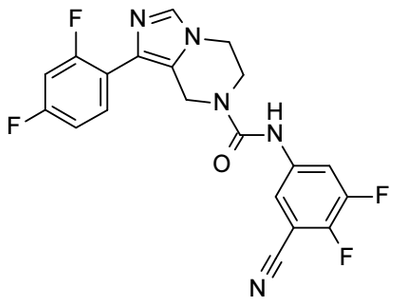


Preparación del Ejemplo 136:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **136** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 398. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,58 (m, 2H), 7,28 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 4,82 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 137:

N-(3-ciano-4,5-difluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

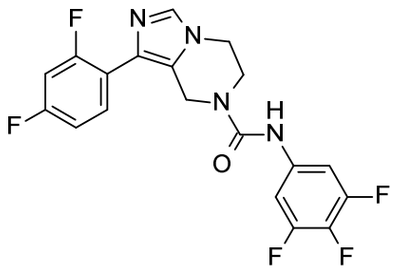


Preparación del Ejemplo 137:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 5-amino-2,3-difluoro-benzonitrilo en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **137** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 416. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 4,85 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 138:

1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

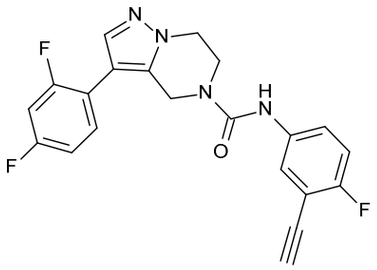


Preparación del Ejemplo 138:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **138** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 409. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,64 (dt, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,80 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 139:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

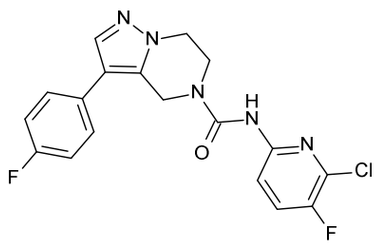


Preparación del Ejemplo 139:

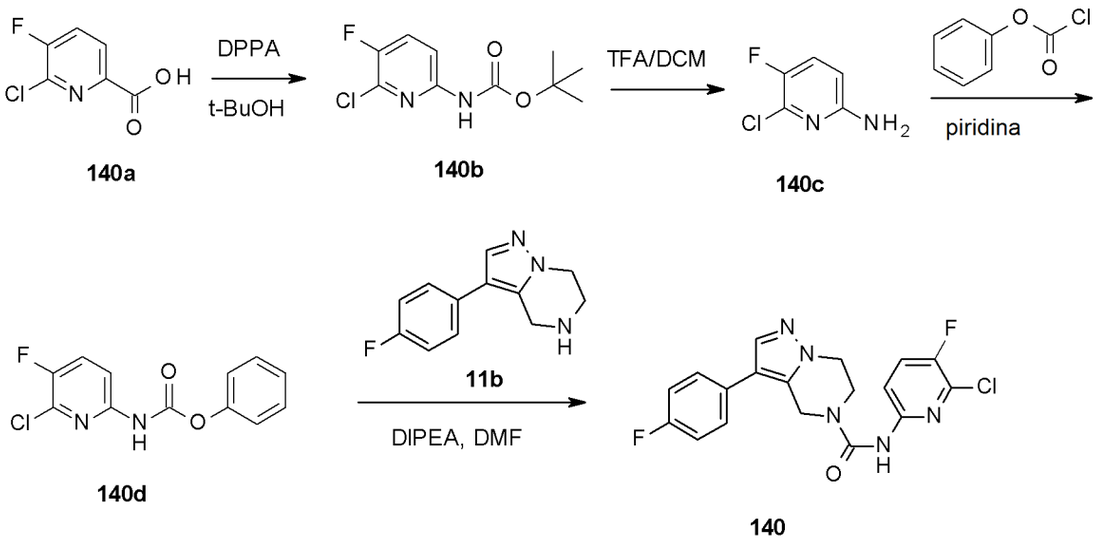
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-etinil-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **70** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 397. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H).

Ejemplo 140:

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de terc-butilo (compuesto 140b)

A una solución de ácido 6-cloro-5-fluoro-piridin-2-carboxílico (compuesto **140a**, 1,8 g, 10 mmol) y Et_3N (1,4 ml, 10 mmol) en terc-butanol (40 ml) se le añadió difenilfosforil azida (2,1 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 5 %~30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **140b** (1,5 g) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 247.

Etapa 2: Preparación de 6-cloro-5-fluoro-piridin-2-amina (compuesto 140c)

Una solución de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de terc-butilo (compuesto **140b**, 1,5 g, 6 mmol) en TFA/DCM (10 ml, 1:1, v/v) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **140c** (880 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto 140d)

A una solución de 6-cloro-5-fluoro-piridin-2-amina (compuesto **140c**, 880 mg, 6 mmol) y piridina (2 ml) en THF/DCM (10 ml, 1:1, v/v) se le añadió lentamente carbonocloridato de fenilo (1,4 g, 9 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 5 %~30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **140d** (800 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 267.

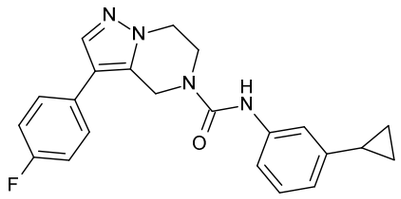
Etapa 4: Preparación de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 140):

Una mezcla de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**, 27 mg, 0,1 mmol), 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**, 22 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 70 ºC durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el Ejemplo **140** en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 390. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (dd, J = 3,1, 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 141:

N-(3-ciclopropilfenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-

5-carboxamida

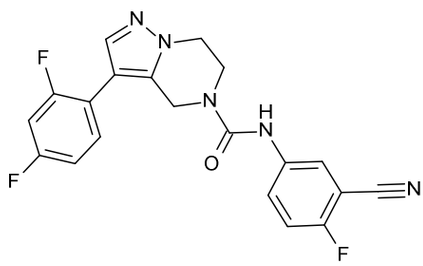


Preparación del Ejemplo 141:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropilanilina (CAS: 485402-64-0, número de catálogo: AQ14074, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **141** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 377. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,04 (m, 5H), 6,87 - 6,73 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,74 - 0,60 (m, 2H).

Ejemplo 142:

N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

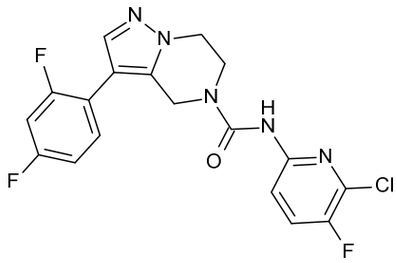


Preparación del Ejemplo 142:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **142** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4 mg). LCMS ($M+H^+$): 398. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 143:

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

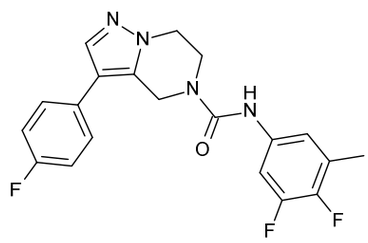


Preparación del Ejemplo 143:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **143** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 144:

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

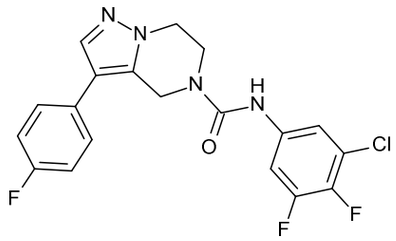


Preparación del Ejemplo 144:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina (CAS: 1505944-46-6, número de catálogo: AQ14079, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **144** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 387. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,4, 8,9 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 145:

N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

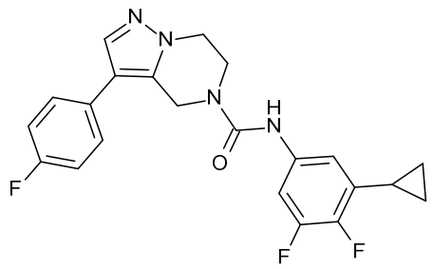


Preparación del Ejemplo 145:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (CAS: 149144-05-8, número de catálogo: AQ14076, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **145** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 146:

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

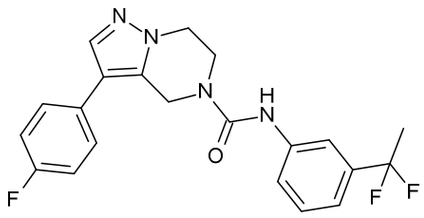


Preparación del Ejemplo 146:

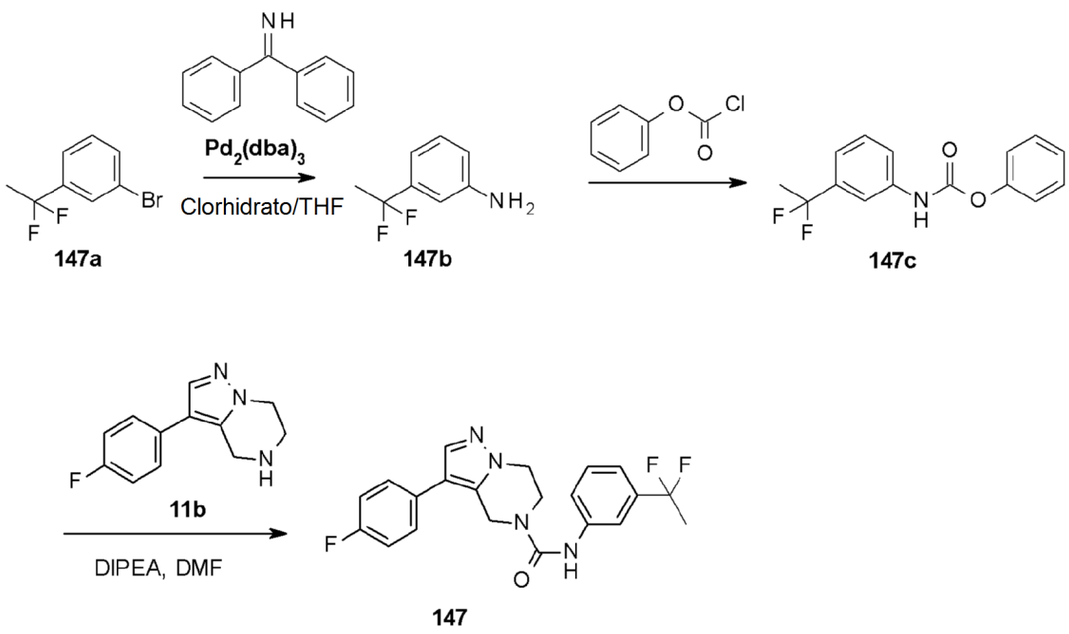
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropil-4,5-difluoro-anilina (número de catálogo: AQ14078, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo. El Ejemplo **146** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 413. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,29 - 7,12 (m, 3H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,80 - 0,68 (m, 2H).

Ejemplo 147:

N-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(1,1-difluoroetil)anilina (compuesto 147b):**

A una mezcla de 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (compuesto **147a**, 440 mg, 2 mmol)), difenilmetanimina (545 mg, 3 mmol), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (164 mg, 0,4 mmol) y Cs_2CO_3 (1,4 g, 4 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió $Pd_2(dba)_3$ (163 mg, 0,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con salmuera (20 ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y ácido clorhídrico (2 ml, 12 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc y éter de petróleo (20 ml, 1:1, v/v) y se lavó con ácido clorhídrico (20 ml, 2 M). La capa acuosa se neutralizó a pH ~7 y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto **147b** (158 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 158.

Etapa 2: Preparación de N-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]carbamato de fenilo (compuesto 147c):

A una solución de 3-(1,1-difluoroetil)anilina (compuesto **147b**, 158 mg, 1 mmol) y piridina (0,5 ml) en THF/DCM (5 ml, 1:1, v/v) se le añadió lentamente carbonocloridato de fenilo (234 mg, 1,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó

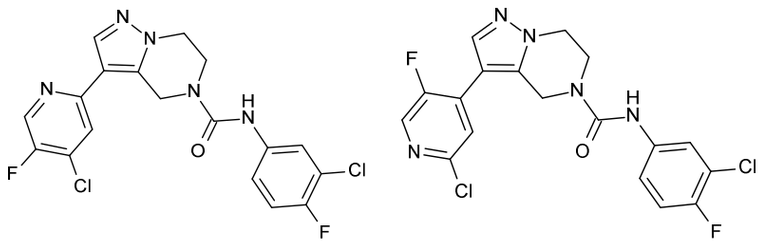
a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se combinó y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 0 %~20 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto **147c** (80 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 278.

Etapa 3: Preparación de N-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 147):

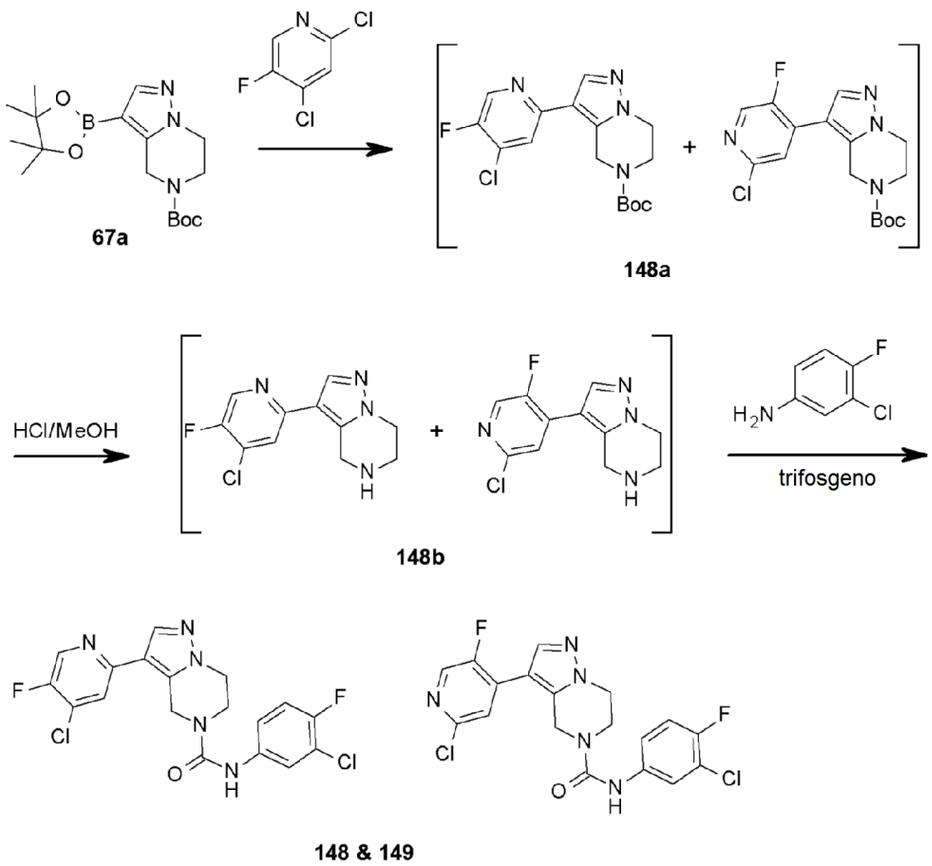
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]carbamato (compuesto **147c**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **140d**). El Ejemplo **147** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4 mg). LCMS ($M+H^+$): 401. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 18,2 Hz, 3H).

Ejemplo 148 y Ejemplo 149:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de [3-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina y 3-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina] (compuesto 148b):

El compuesto **148b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2,4-dicloro-5-fluoro-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El compuesto **148b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 253.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-5-fluoro-2-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-cloro-5-fluoro-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 148 y 149):

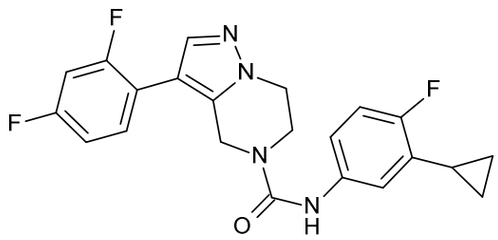
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y el compuesto **148b** en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**).

El Ejemplo **148** (2 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

El Ejemplo **149** (18 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 150

N-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

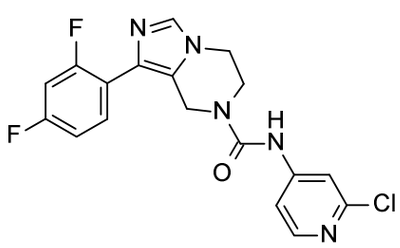


Preparación del Ejemplo 150:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropil-4-fluoro-anilina (CAS: 890129-90-5, número de catálogo: AQ14079, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**, 40 mg) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **150** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 413. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 6,86 (m, 5H), 6,57 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 2H), 0,77 - 0,63 (m, 2H).

Ejemplo 151:

N-(2-cloro-4-piridil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



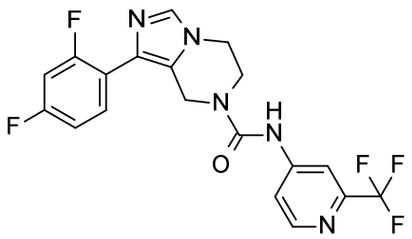
Preparación del Ejemplo 151:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-cloro-piridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

(compuesto **11b**). El Ejemplo **151** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg). LCMS ($M+H^+$): 390. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,0, 5,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 152:

1-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

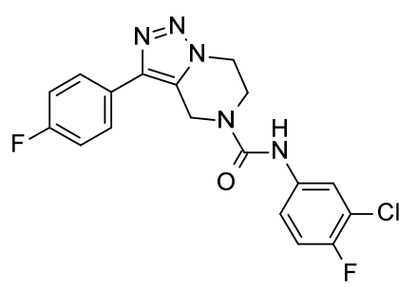


Preparación del Ejemplo 152:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **152** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 153:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



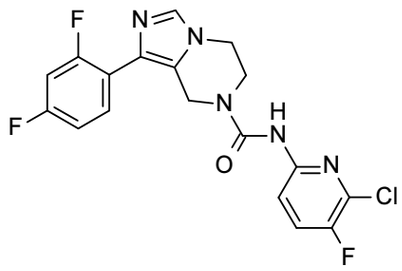
Preparación del Ejemplo 153:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **10e**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **153**

se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 390. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 ((t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 154:

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

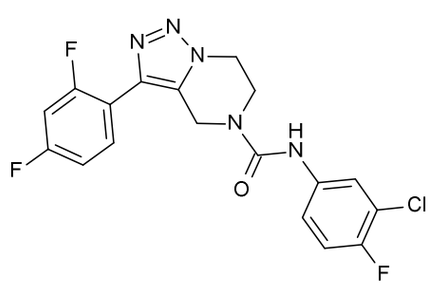


Preparación del Ejemplo 154:

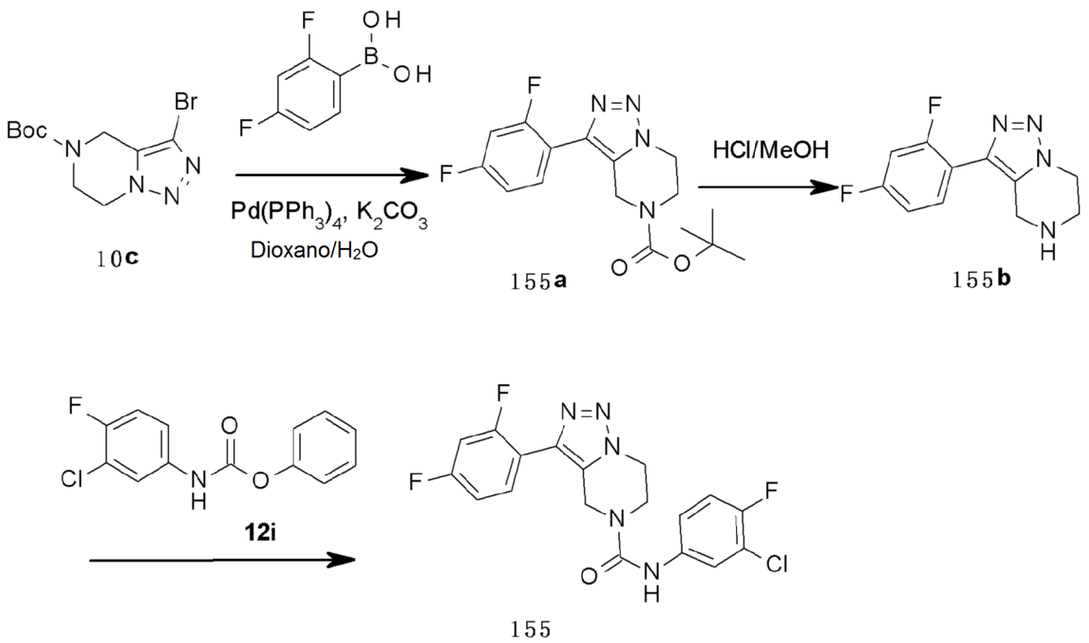
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **154** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 4,82 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 155:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 155b):

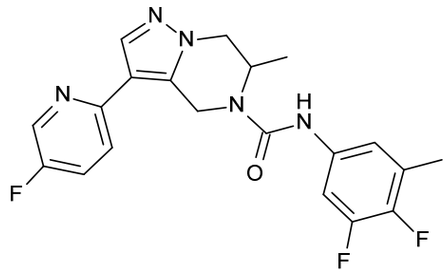
El compuesto **155b** se preparó de forma análoga al compuesto **10e** usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico. El compuesto **155b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 237.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 155):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **155b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **155** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 (dt, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 156:

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

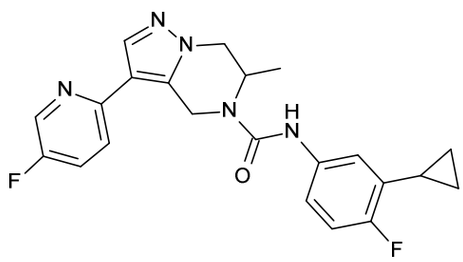


Preparación del Ejemplo 156:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina (CAS: 1505944-46-6, número de catálogo: AQ14079, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **156** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 402. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 4,1, 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 5,46 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,83 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 2,30 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 157:

N-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

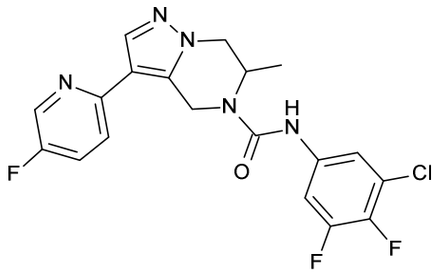


Preparación del Ejemplo 157:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropil-4-fluoro-anilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **157** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 4,3, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 5,46 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,82 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,3, 12,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,92 (m, 2H), 0,81 - 0,67 (m, 2H).

Ejemplo 158:

N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

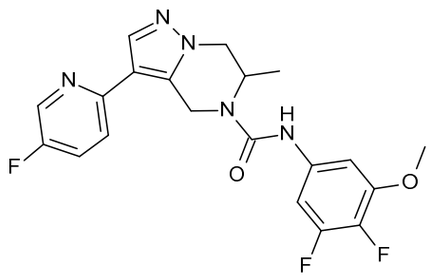


Preparación del Ejemplo 158:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (CAS: 149144-05-8, número de catálogo: AQ14076, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **158** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 5,47 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,84 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 4,6, 12,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 159:

N-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



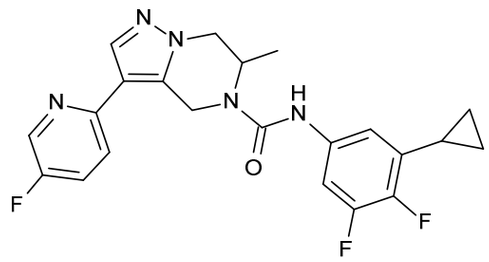
Preparación del Ejemplo 159:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metoxil-anilina (CAS: 1195190-12-5, número de catálogo: AQ12805, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **159** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco

(5 mg). LCMS ($M+H^+$): 418. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 4,3, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 2,9, 8,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 2H), 5,48 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 4,84 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 4,4, 12,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 160:

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

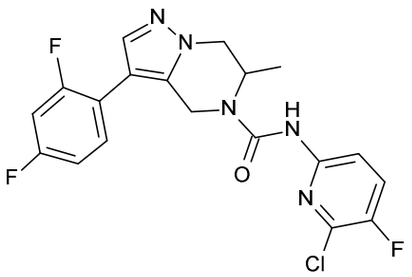


Preparación del Ejemplo 160:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropil-4,5-difluoro-anilina (número de catálogo: AQ14078, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **94b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **160** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 428. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 4,1, 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 5,46 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,12 - 0,97 (m, 2H), 0,84 - 0,69 (m, 2H).

Ejemplo 161:

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

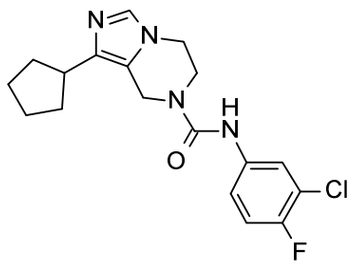


Preparación del Ejemplo 161:

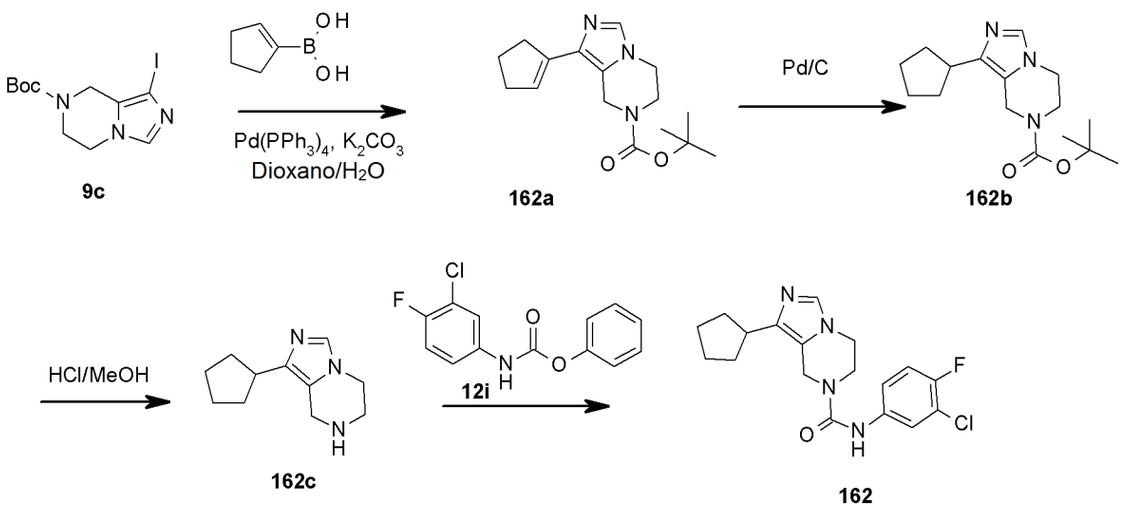
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **161** se produjo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 5,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 4,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 162:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto 162c):

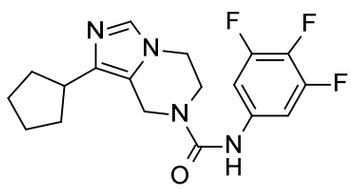
El compuesto **162c** se preparó de forma análoga al compuesto **26c** usando 1-yodo-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto **9c**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El compuesto **162c** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 192.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida (Ejemplo 162):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 1-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **162c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **162** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (37 mg). LCMS ($M+H^+$): 363. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,18 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 163:

1-ciclopentil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

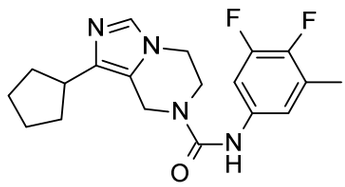


Preparación del Ejemplo 163:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **162c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **163** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 365. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,31 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,58 (m, 6H).

Ejemplo 164:

1-ciclopentil-N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

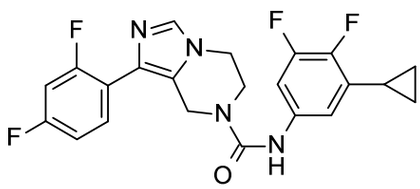


Preparación del Ejemplo 164:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina (CAS: 1505944-46-6, número de catálogo: AQ14079, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **162c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **164** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 361. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,69 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,42 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 5H).

Ejemplo 165:

N-(3-ciclopropil-4,5-difluoro-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

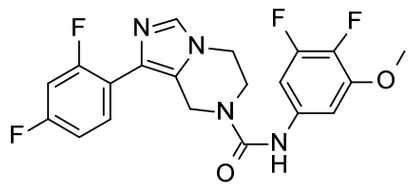


Preparación del Ejemplo 165:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3-ciclopropil-4,5-difluoro-anilina (número de catálogo: AQ14078, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **165** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 431. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,22 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 7,04 - 6,84 (m, 2H), 6,67 (s a, 1H), 4,74 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 4,03 (s a, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 0,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 0,70 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 166:

N-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida

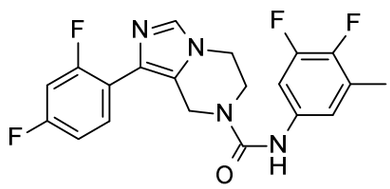


Preparación del Ejemplo 166:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metoxil-anilina (CAS: 1195190-12-5, número de catálogo: AQ12805, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **166** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d & CD_3OD) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,37 (dt, J = 6,5, 8,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,64 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 167:

N-(3,4-difluoro-5-metil-fenil)-1-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxamida



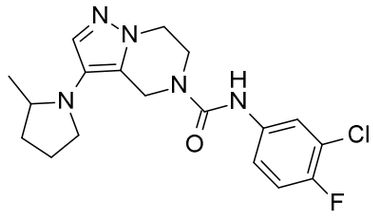
Preparación del Ejemplo 167:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4-difluoro-5-metil-anilina (CAS: 1505944-46-6, número de catálogo: AQ14079, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 1-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **134b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **167** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,07 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,83 (m, 4H), 4,74 (s a, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,25 (s, 3H).

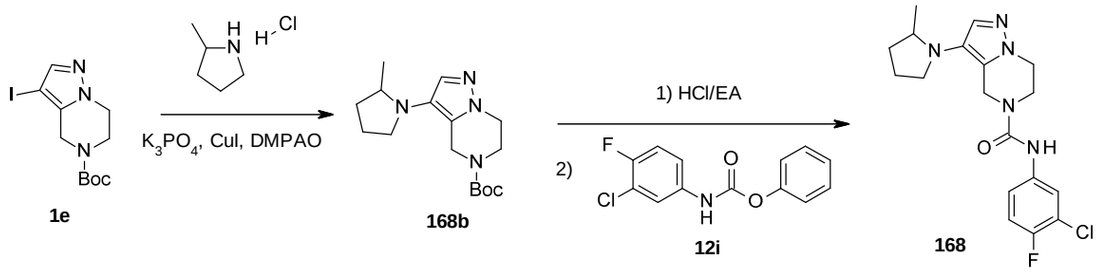
Ejemplo 168:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **Preparación de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 168b)**

A una mezcla de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato (compuesto **1e**, 45 mg 0,13 mmol), K_3PO_4 (54 mg, 0,25 mmol), CuI (4,8 mg 25 µmol) y ácido 2-(2,6-dimetilanilino)-2-oxo-acético (DMPAO, 4,9 mg, 25 µmol) en DMSO (5,0 ml) se le añadió clorhidrato de 2-metilpirrolidina (22 mg, 25 µmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC en microondas durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron K_2CO_3 (35 mg, 0,25 mmol) y CuI (4,8 mg, 25 µmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 ^{oC} durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 60 %~70 % en éter de petróleo) para dar el compuesto **168b** (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 307.

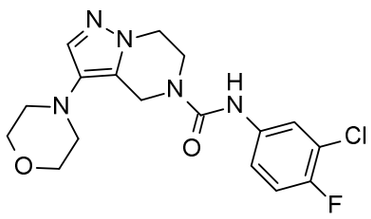
Etapa 2: preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 168)

Una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **168b**, 31 mg, 0,1 mmol) en HCl/AE (1 N, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter de petróleo (45 ml). La mezcla de reacción se centrifugó, y se recogió un sólido de color amarillento. El sólido se disolvió en DCM (3,0 ml), al que se le añadieron DIPEA (0,1 ml) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (32 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ^{oC} durante 3 horas, y después se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

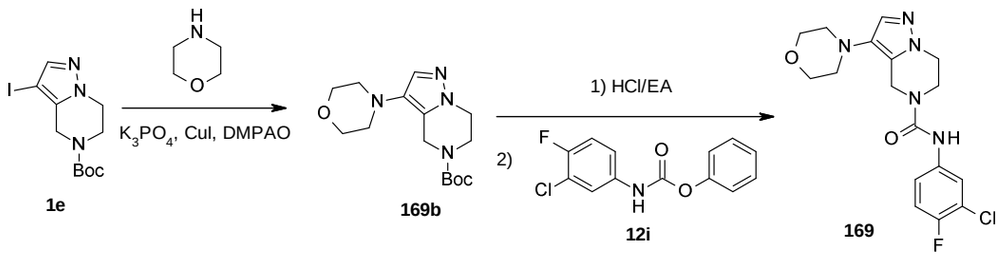
Ejemplo 168 (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 378. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,65 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 5,00 - 4,83 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 169:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

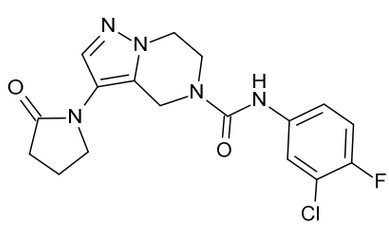


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 169):

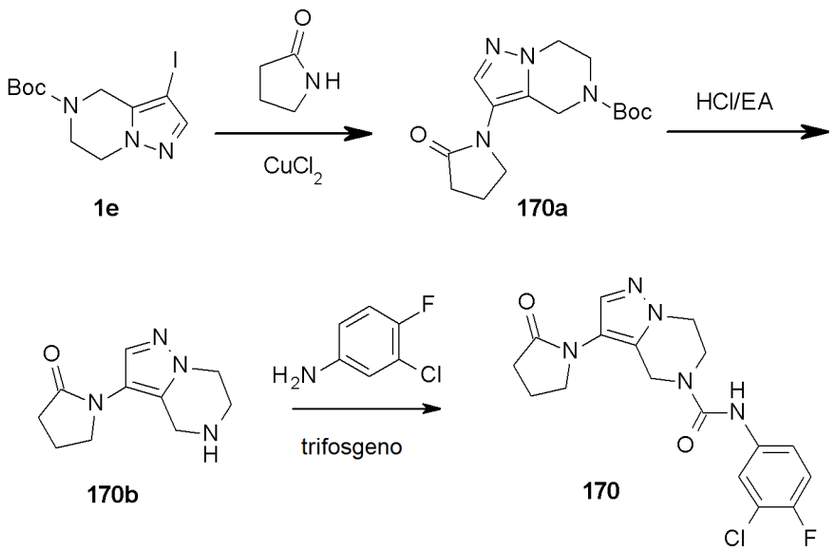
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando morfolina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El **Ejemplo 169** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 380. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,59 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,02 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,89 (m, 4H), 3,08 - 2,97 (m, 4H).

Ejemplo 170:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 170a)

Un tubo Schlenk sellable secado al horno se cargó con $CuCl_2$ (13,5 mg, 0,1 mmol), K_3PO_4 (424,5 mg, 2,0 mmol), 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 350 mg, 1 mmol), pirrolidin-2-ona (102 mg, 1,2 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,2 mg, 0,1 mmol) y dioxano (2 ml). El tubo se lavó abundantemente con N_2 y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto **170a** (80,0 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: preparación de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 170b)

Una solución de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **170a**, 40,0 mg) en HCl/EtOAc (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **170b** (30 mg) en sal HCl en forma de un sólido de color blanco.

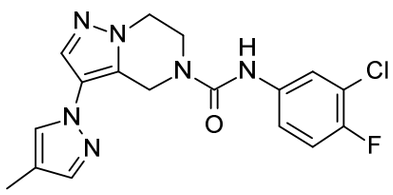
Etapa 3: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 170):

A una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-anilina (27 mg) y DIPEA (0,1 ml) en DCM (3 ml) se le añadió trifosgeno (25 mg). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**, 30 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 170** (13 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 378. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,02 (s, 1H),

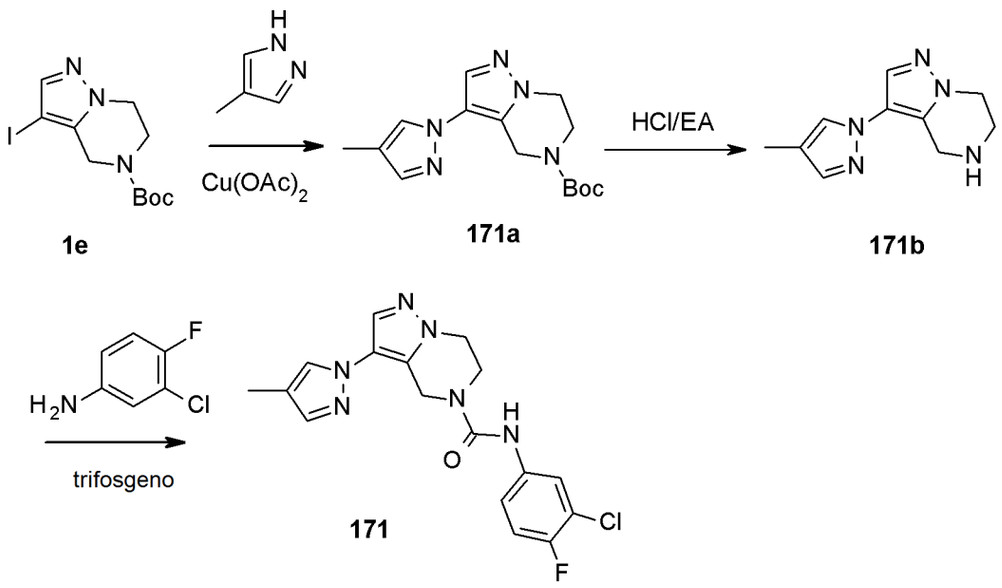
7,73 (dd, J = 2,6, 6,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 171:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 171a):**

A una mezcla de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo **(compuesto 1e**, 349 mg, 1,0 mmol), $Cu(AcO)_2$ (18 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (651 mg, 2,0 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió 4-metil-1H-pirazol (102 mg, 1,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **171a** (50 mg).

Etapa 2: preparación de 3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 171b):

Una mezcla de 3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **171a**, 40 mg, 0,1 mmol) en HCl/AE (1 N, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se

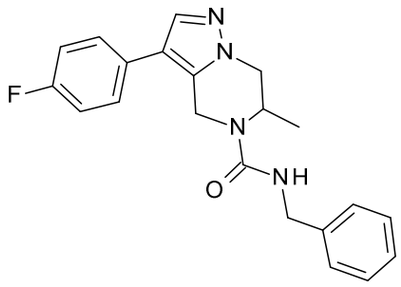
concentró para proporcionar el compuesto **171b** (40 mg).

Etapa 3: preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 171):

A una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-anilina (29 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se añadió 3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **171b**, 40 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 171** (20,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (M+1): 375. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 2,6, 4,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 172:

N-bencil-3-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

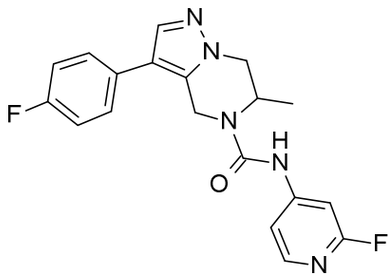


Preparación del Ejemplo 172:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando bencil amina en lugar de 3-trifluorometilanilina, y 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **53f**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **172** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg). LCMS (M+H^{+}): 365. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 7H), 5,08 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 173:

3-(4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

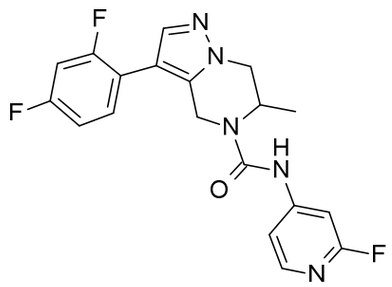


Preparación del Ejemplo 173:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-fluoropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(4-fluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **53f**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **173** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 370. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 5,5, 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 5,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,70 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 174:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(2-fluoro-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

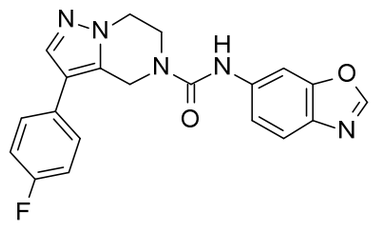


Preparación del Ejemplo 174:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-fluoropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **174** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg). LCMS ($M+H^+$): 388. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 175:

N-(1,3-benzoxazol-6-il)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

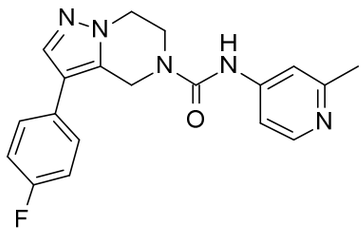


Preparación del Ejemplo 175:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 1,3-benzoxazol-6-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **175** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 378. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 176:

3-(4-fluorofenil)-N-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

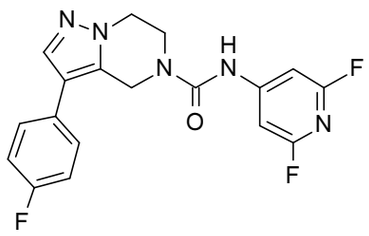


Preparación del Ejemplo 176:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **176** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 352. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 4,01 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 177:

N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

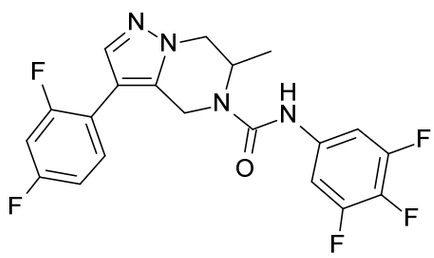


Preparación del Ejemplo 177:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2,6-difluoropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **177** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 374. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,92 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 178:

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

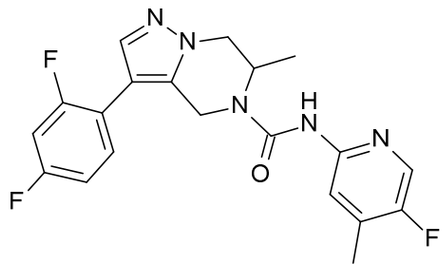


Preparación del Ejemplo 178:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **178** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 423. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,19 (dt, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,52 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 179:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-4-metil-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

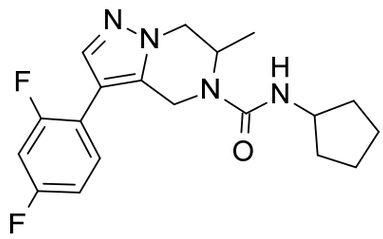


Preparación del Ejemplo 179:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 5-fluoro-4-metil-piridin-2-amina en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **179** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 402. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 180:

N-ciclopentil-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

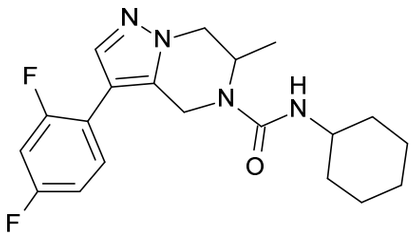


Preparación del Ejemplo 180:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando ciclopentanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **180** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS ($M+H^+$): 361. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 6,7, 8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,18 (dt, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 4,3, 12,7 Hz, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 4H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 181:

N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

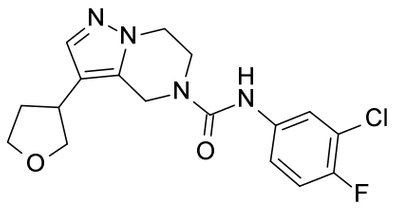


Preparación del Ejemplo 181:

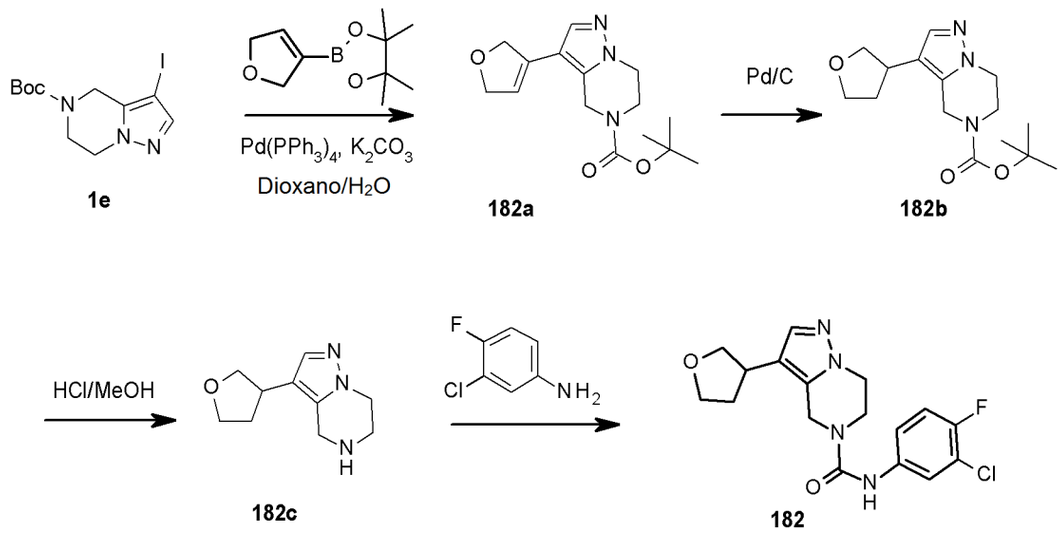
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando ciclohexanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **181** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg). LCMS ($M+H^+$): 375. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 5H), 1,55 (s a, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 5H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 182:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tetrahidrofurano-3-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-tetrahidrofurano-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 182c):

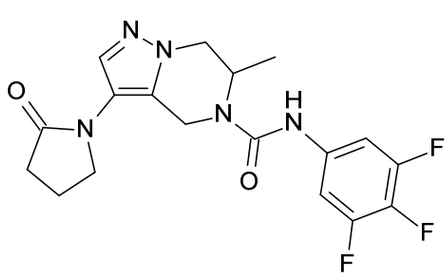
El compuesto **182c** se preparó de forma análoga al compuesto **26c** usando ácido 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ciclopenten-1-ilborónico. El compuesto **182c** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (60 mg). LCMS ($M+H^+$): 306.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-tetrahidrofurano-3-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 182):

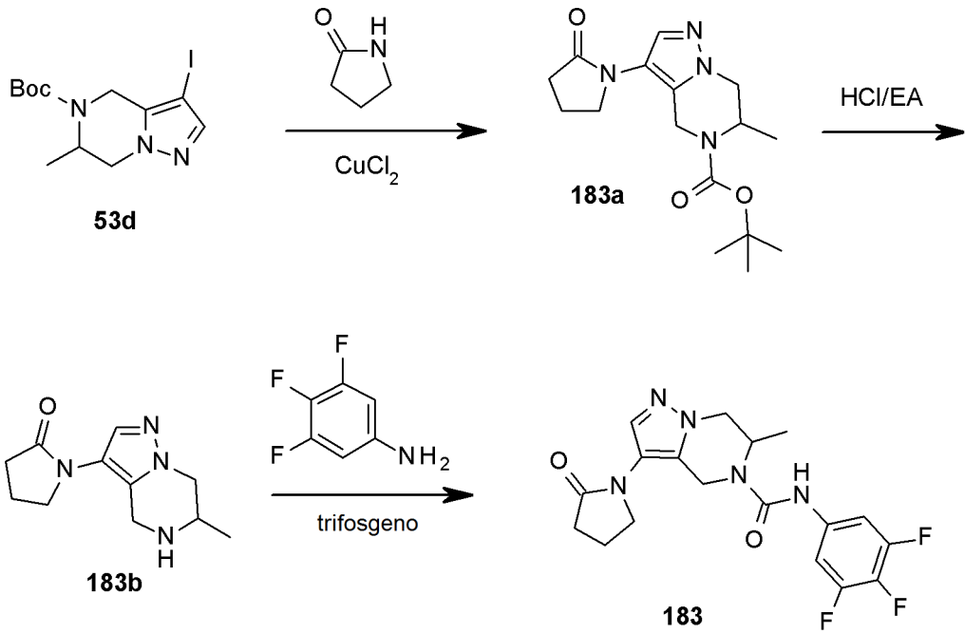
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-tetrahidrofurano-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **182c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **182** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 365. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 4,14 - 3,98 (m, 4H), 3,91 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 183:

6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 183b):

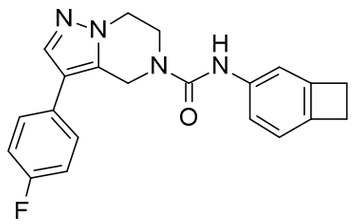
El compuesto **183b** se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto **170b** usando pirolidin-2-ona y 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El compuesto **183** (240 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 251.

Preparación de 6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 183):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 170** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoro-anilina y 1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **183b**) en lugar de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**). El Ejemplo **183** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,10 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,86 - 3,64 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 184:

N-(4-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

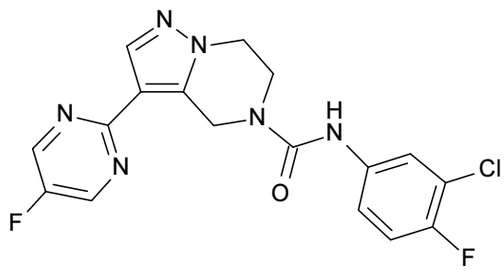


Preparación del Ejemplo 184:

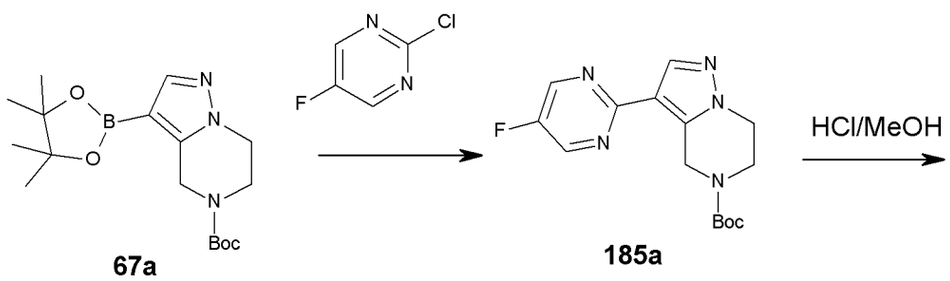
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-4-amina (para su síntesis, consultar: Patente de Estados Unidos 5.274.135) en lugar de 3-(trifluorometil)anilina. El Ejemplo **184** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 363. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,99 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 4H).

Ejemplo 185:

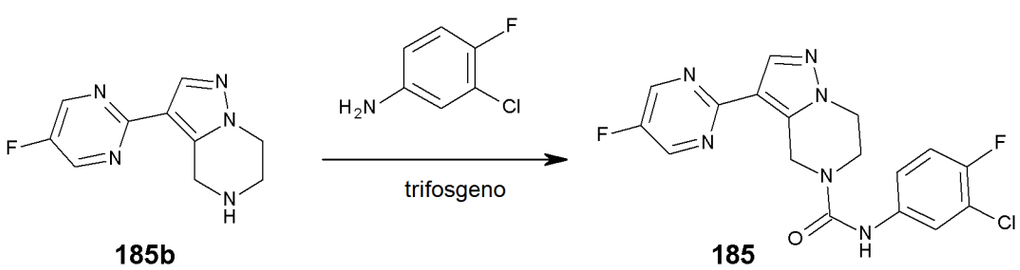
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



67a **185a**



185b **185**

Preparación de 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 185b):

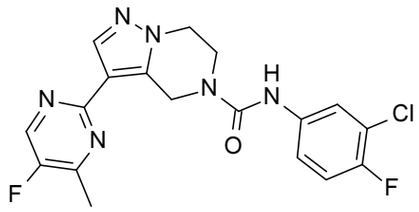
El compuesto **185b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 185):

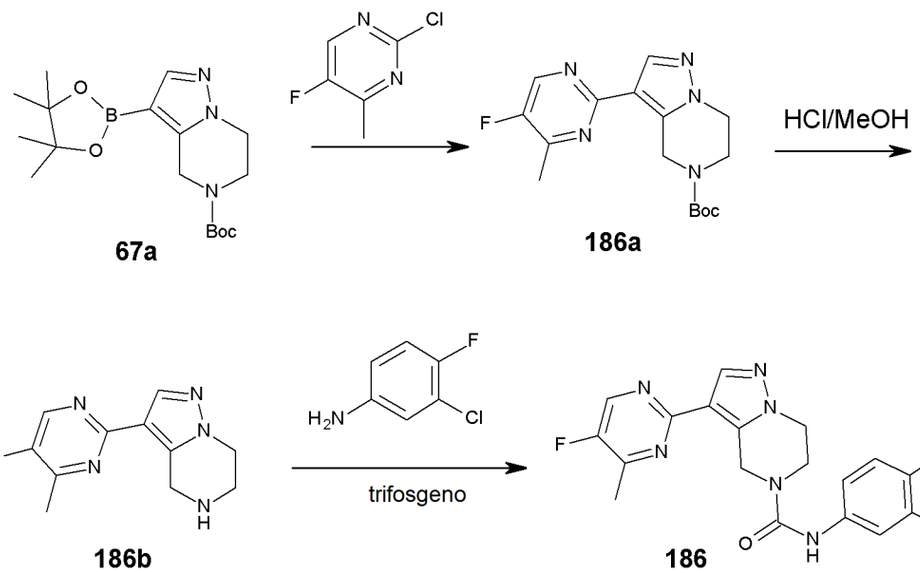
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 170** usando 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **185b**) en lugar de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**). El Ejemplo **185** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28 mg). LCMS ($M+H^+$): 391. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,5, 6,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,16 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,26 (s a, 2H), 4,01 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 186:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 186b):

El compuesto **186b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-4-metil-pirimidina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina.

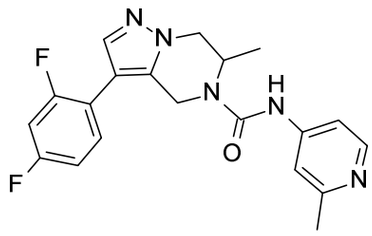
Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 186):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del

Ejemplo 170 usando 3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **186b**) en lugar de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**). El Ejemplo **186** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 405. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,6, 6,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,30 (a, 2H), 4,13 - 4,01 (a, 2H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 187:

3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-N-(2-metil-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

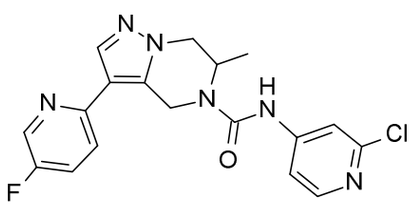


Preparación del Ejemplo 187:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **187** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (32 mg). LCMS ($M+H^+$): 384. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,75 (s a, 3H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 5,12 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,63 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 188:

N-(2-cloro-4-piridil)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



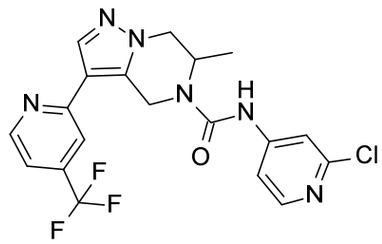
Preparación del Ejemplo 188:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

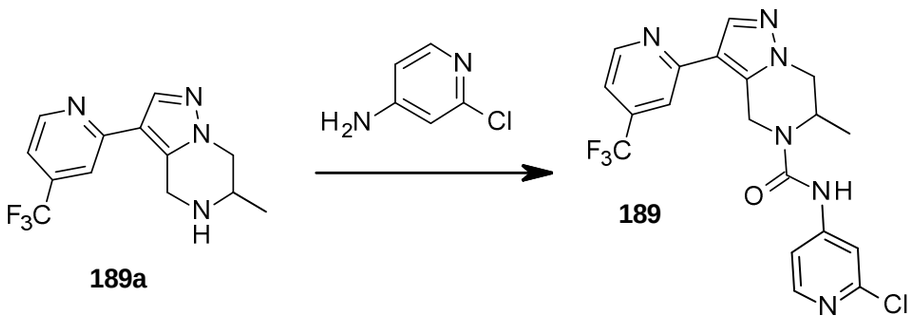
(compuesto **94b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **188** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 387. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,79 (s, 1H), 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 5,51 - 5,44 (m, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 189:

N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 189:



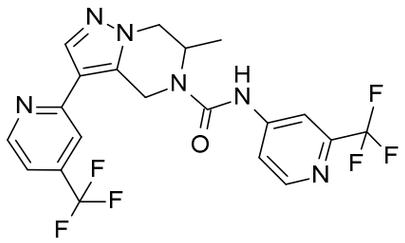
189a **189**

El compuesto **189a** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**).

El Ejemplo **189** se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 6-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **189a**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **189** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 437. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,73(s, 1H), 8,87 - 8,84 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,12 - 8,10 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 5,52 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (a, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 190:

6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

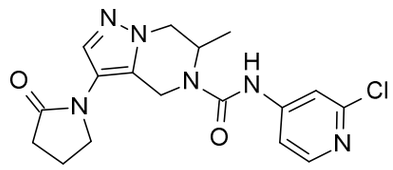


Preparación del Ejemplo 190:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-trifluorometilpiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 36-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **189a**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **190** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 471. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,76(s, 1H), 8,88 - 8,85 (m, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 191:

N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

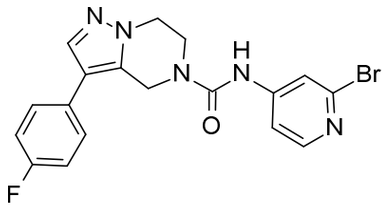


Preparación del Ejemplo 191:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-cloropiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **183b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **191** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27 mg). LCMS ($M+H^+$): 375. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,85 - 3,63 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,10 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 192:

N-(2-bromo-4-piridil)-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

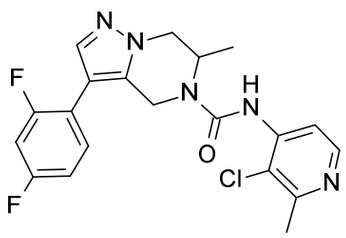


Preparación del Ejemplo 192:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 2-bromopiridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **192** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 416. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,23 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H).

Ejemplo 193:

N-(3-cloro-2-metil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

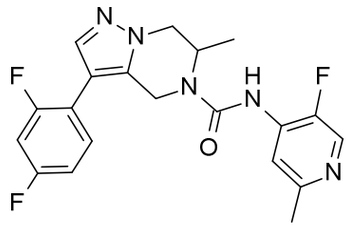


Preparación del Ejemplo 193:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 3-cloro-2-metil-piridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **193** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 418. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,4, 12,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 194:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-4-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

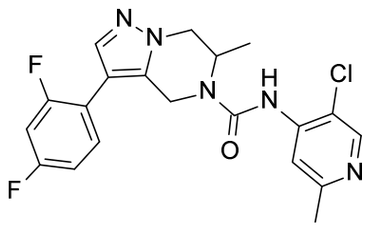


Preparación del Ejemplo 194:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 5-fluoro-2-metil-piridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **194** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 402. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 6,6, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,08 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,56 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 195:

N-(5-cloro-2-metil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



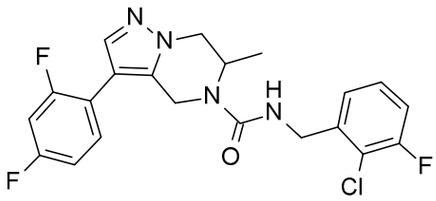
Preparación del Ejemplo 195:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 5-cloro-2-metil-piridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **195** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 418. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m,

1H), 4,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 196:

N-[(2-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

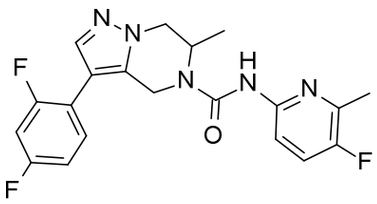


Preparación del Ejemplo 196:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (2-cloro-3-fluoro-fenil)metanamina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **196** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 435. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 6,6, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 4,97 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 3H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 197:

3-(2,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



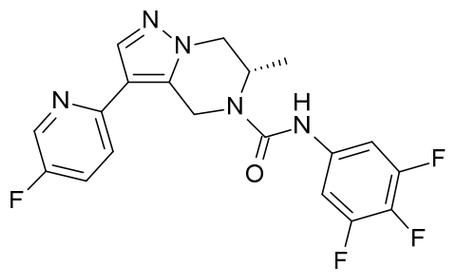
Preparación del Ejemplo 197:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 60** usando 3-fluoro-2-metil-piridin-4-amina en lugar de 5-fluoro-6-metil-piridin-2-amina y 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **60b**). El Ejemplo **197** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 402. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m,

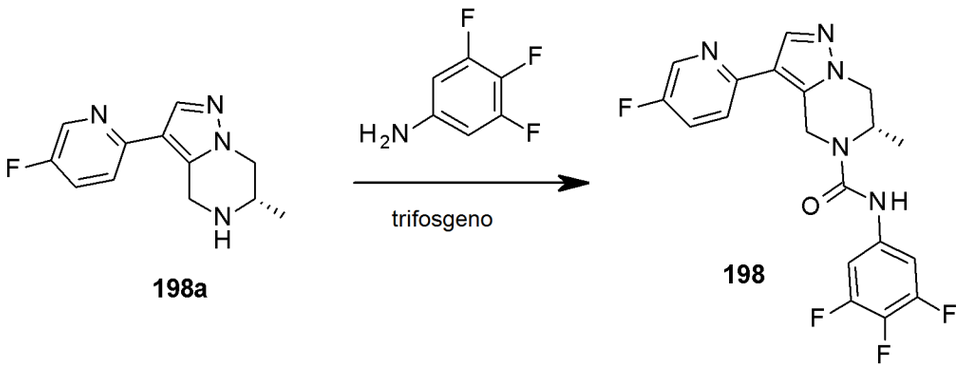
1H), 7,20 (dt, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,51 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 2,37 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 198:

(6S)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 198:



198a **198**

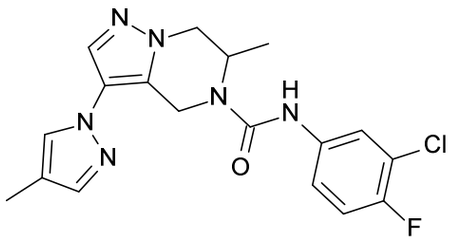
El compuesto **198a** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina y 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **102d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**).

El Ejemplo **198** se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y (6S)-3-(5-fluoro-2-piridil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **198a**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **198** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 3H).

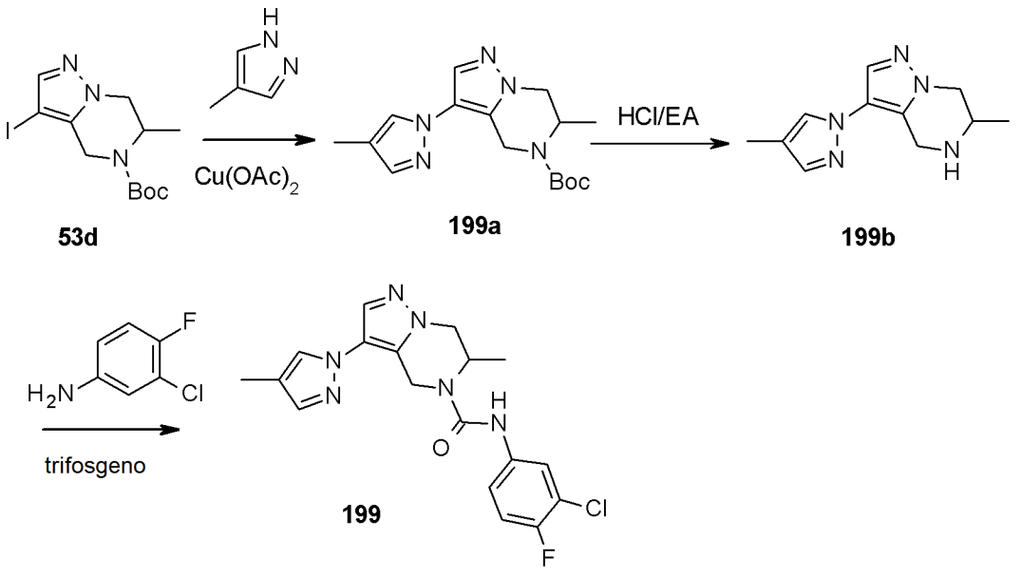
Ejemplo 199:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

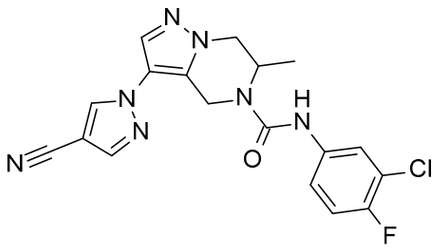


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilpirazol-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 199)

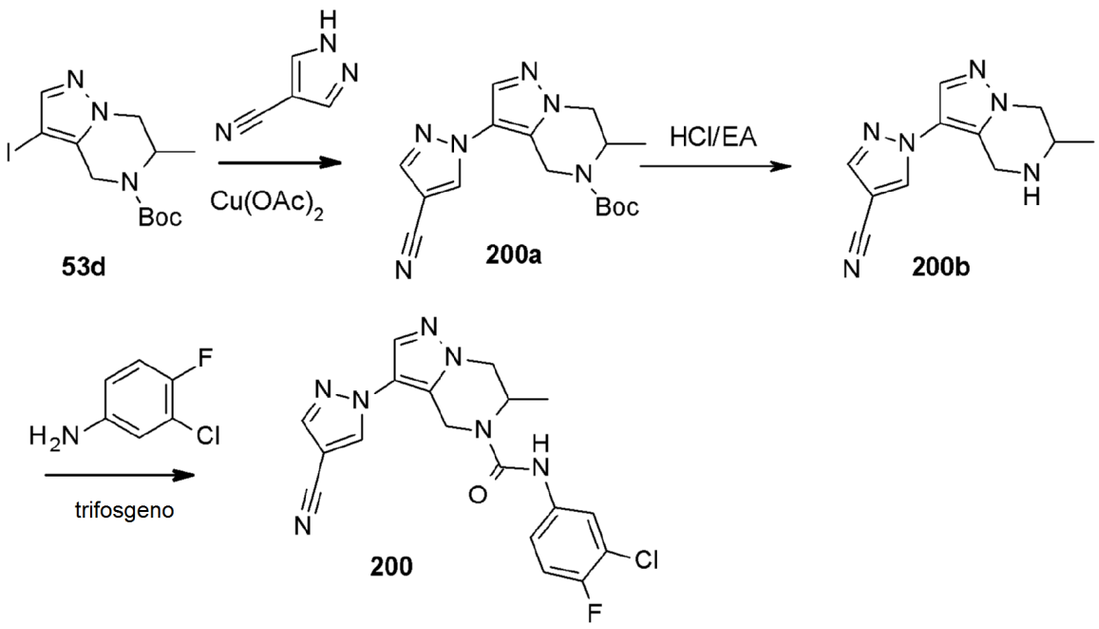
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 171** usando 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo **(compuesto 53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo **(compuesto 1e)**. El Ejemplo **199** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,78 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,67 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 200:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cianopirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

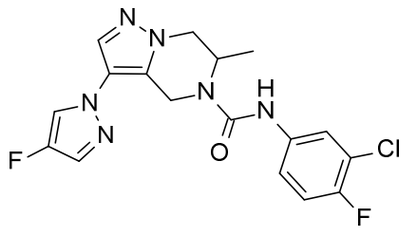


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-cianopirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 200):

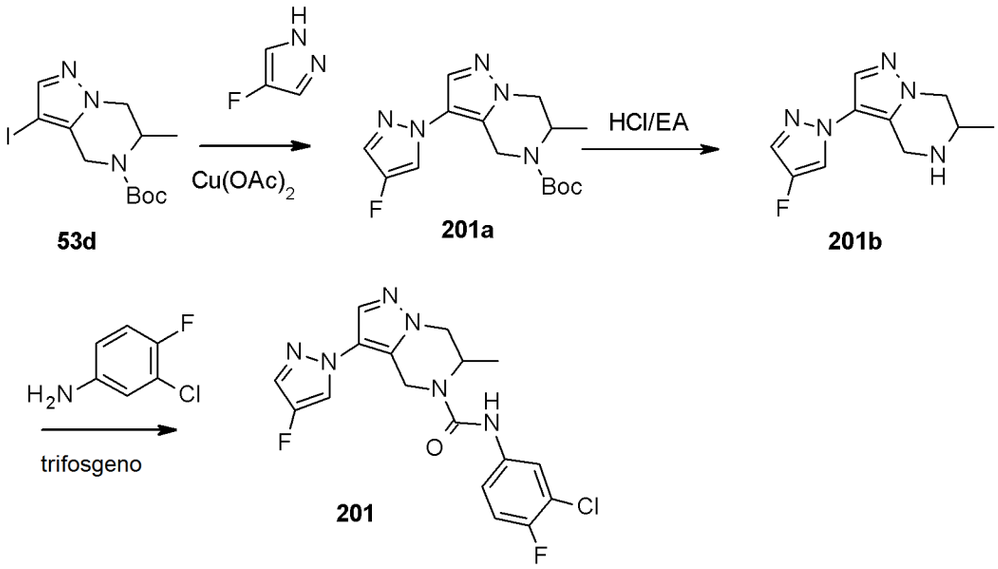
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 171** usando 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo en lugar de 4-metil-1H-pirazol. El Ejemplo **200** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 400. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 - 8,98 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,5, 6,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 5,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,55 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 201:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluoropirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

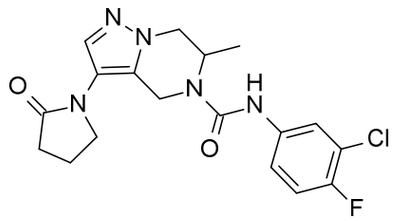


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluoropirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 201):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 171** usando 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**) y 4-fluoro-1H-pirazol en lugar de 4-metil-1H-pirazol. El Ejemplo **201** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 393. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 202:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

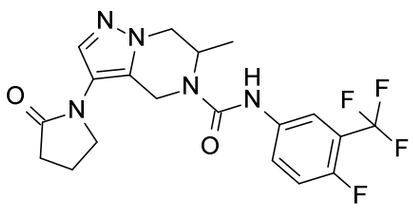


Preparación del Ejemplo 202:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 170** usando 1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **183b**) en lugar de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**). El Ejemplo **202** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 392. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 203:

N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

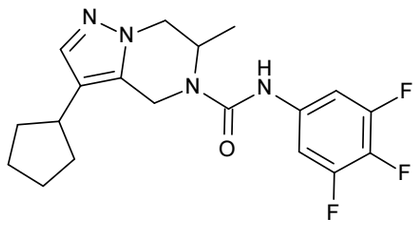


Preparación del Ejemplo 203:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 170** usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoro-anilina y 1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **183b**) en lugar de 1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **170b**). El Ejemplo **203** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 426. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 204:

3-ciclopentil-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

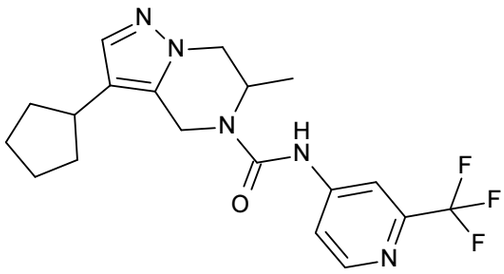


Preparación del Ejemplo 204:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **96c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **204** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 379. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 5,03 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,49 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 4,3, 12,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 205:

3-ciclopentil-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

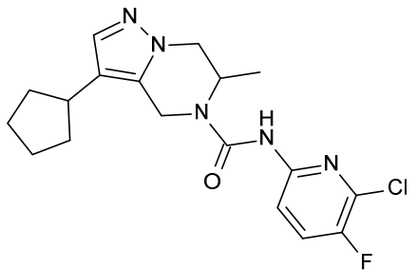


Preparación del Ejemplo 205:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **96c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **205** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,1, 5,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,10 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,1, 12,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 206:

N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-ciclopentil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

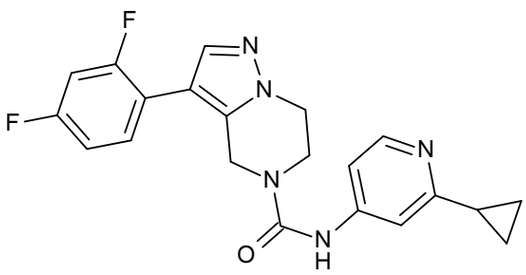


Preparación del Ejemplo 206:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando 3-ciclopentil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **96c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **206** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 378. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,85 (dd, J = 3,1, 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 8,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,06 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 1,3, 12,8 Hz, 1H), 3,02 - 2,84 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,64 (m, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 207:

N-(2-ciclopropil-4-piridil)-3-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



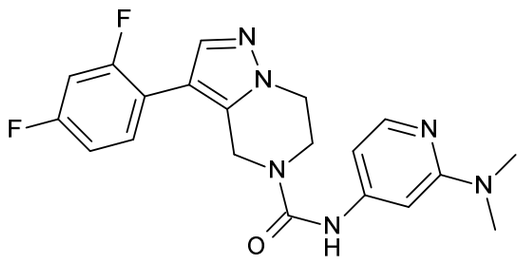
Preparación del Ejemplo 207:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando 2-ciclopropilpiridin-4-amina (AB140912, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **207** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 396. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 7,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,04

(m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 208:

3-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

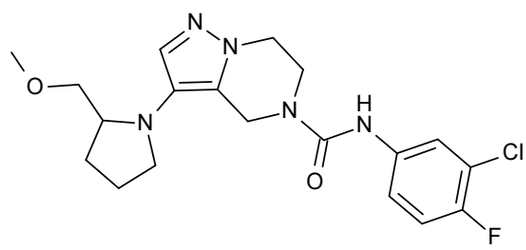


Preparación del Ejemplo 208:

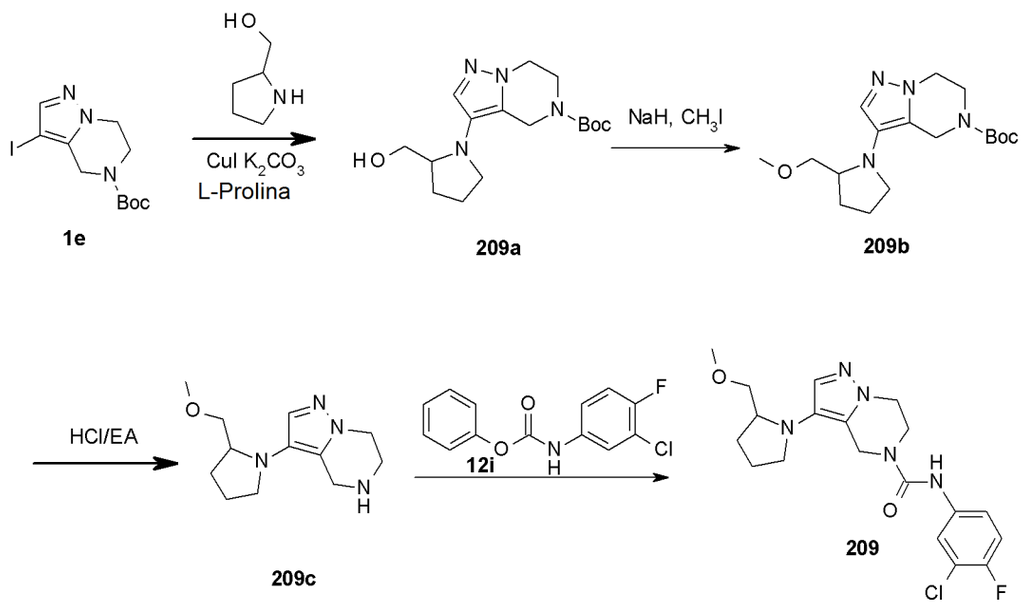
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 106** usando N2,N2-dimetilpiridin-2,4-diamina (número de catálogo: AQ14094, Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 3-amino-5-fluoro-benzonitrilo y 3-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **50b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **208** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 399. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,14 (s, 6H).

Ejemplo 209:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de [1-(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (compuesto 209a)**

Una mezcla de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 175 mg 0,5 mmol), pirrolidin-2-ilmetanol (100 mg, 1,0 mmol), L-prolina (23 mg, 0,2 mmol), CuI (19 mg 0,1 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó en microondas durante 2 horas a 120 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **209a** (150 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 323.

Etapa 2: Preparación de 3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 209b)

A una solución de [1-(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (compuesto **209a**, 67 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (36 mg, 0,6 mmol, dispersión en aceite al 60 %) lentamente a temperatura ambiente y después yoduro de metilo (85 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **209b** (70 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 337.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 209c)

Una solución de 3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **209b**, 70 mg, 0,3 mmol) en HCl/AE (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de

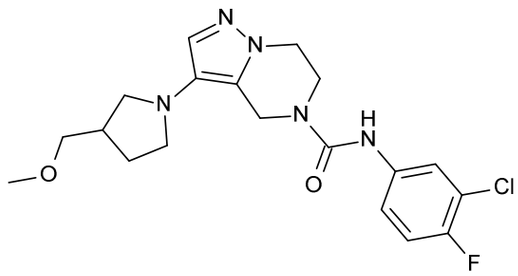
reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **209c** (60 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 237.

Etapa 4: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 209)

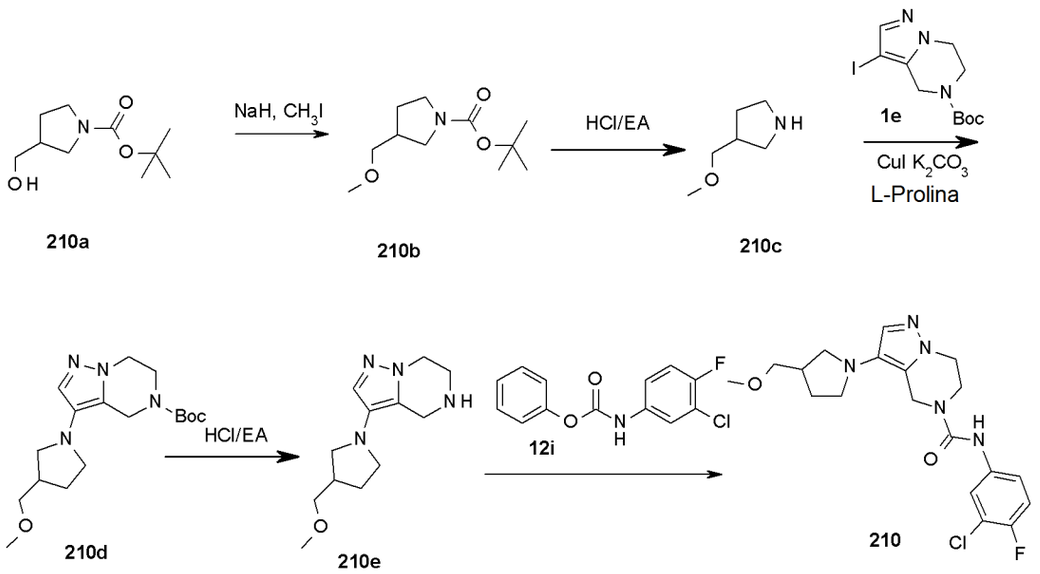
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **209c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **209** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 3H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,76 (m, 3H).

Ejemplo 210:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 210b)

A una solución de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **210a**, 1,1 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió lentamente NaH (600 mg, 10 mmol, dispersión en aceite al 60 %) a temperatura ambiente y se siguió de la adición de yoduro de metilo (852 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **210b** (1,2 g) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 216.

Etapa 2: Preparación de 3-(metoximetil)pirrolidina (compuesto 210c)

Una solución de 3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **210b**, 1,2 g, 5 mmol) en HCl/AE (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **210c** (1 g) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 116.

Etapa 3: **Preparación de 3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 210d)**

A una mezcla de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato (compuesto **1e**, 175 mg 0,5 mmol), 3-(metoximetil)pirrolidina (compuesto **210c**, 116 mg, 1,0 mmol), L-prolina (23 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió CuI (19 mg 0,1 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó en microondas durante 2 horas a 120 ºC, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **210d** (150 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 337.

Etapa 4: preparación de 3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 210e)

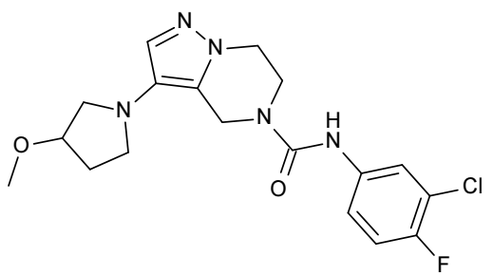
Una solución de 3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **210d**, 70 mg, 0,3 mmol) en HCl/AE (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **210e** (60 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 237.

Etapa 5: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 210)

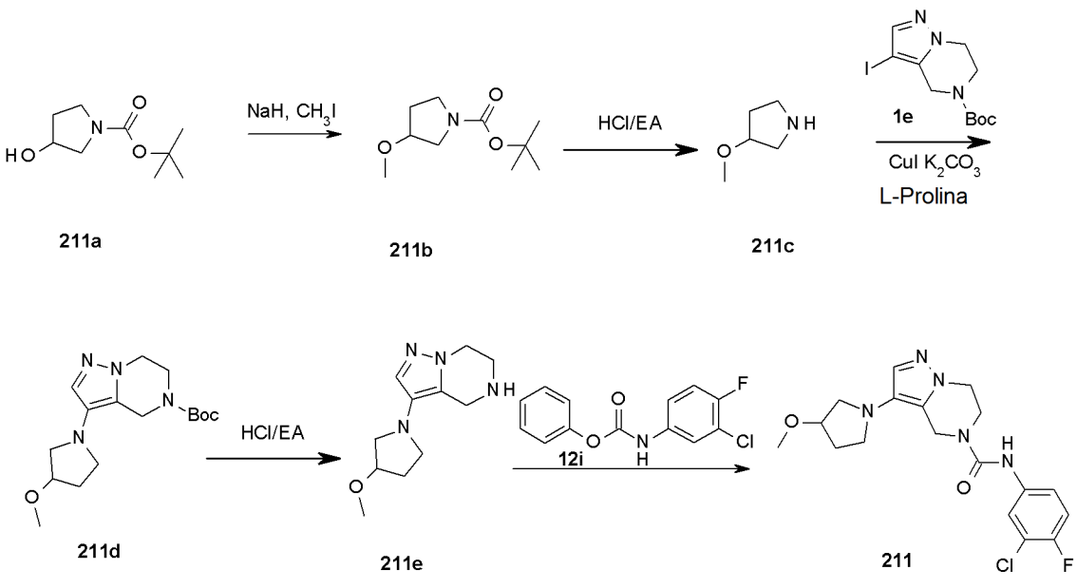
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **210e**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **210** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 6,0, 9,0 Hz, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,72 -1,67 (m, 1H).

Ejemplo 211:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 211e):

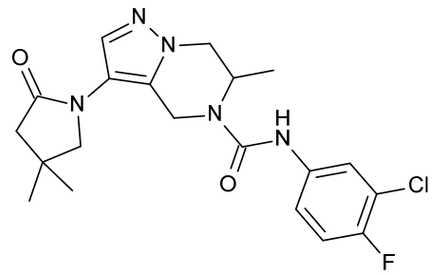
El compuesto **211e** se preparó de forma análoga al compuesto **210e** usando 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **211a**, 1 g) en lugar de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (compuesto **210a**). El Compuesto **211e** se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (60 mg). LCMS ($M+H^+$): 223.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 211):

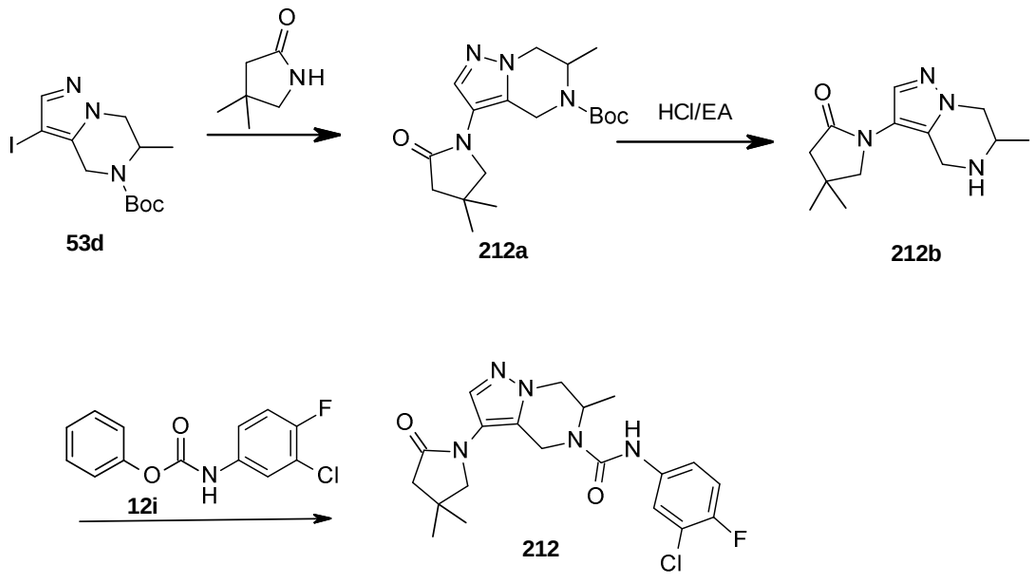
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **211e**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **211** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,36 -7,33 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1H), 3,07 – 3,04 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 212:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 212a)**

A una mezcla de 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**, 182 mg 0,5 mmol), 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (120 mg, 1,0 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (23 mg, 0,2 mmol), CuI (19 mg 0,1 mmol) y K_3PO_4 (318 mg, 1,5 mmol) en DMSO (5 ml) en una atmósfera de N_2 se agitó en microondas durante 2 horas a 120 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **212a** (150 mg) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 349.

Etapa 2: preparación de 4,4-dimetil-1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 212b)

Una solución de 3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **212a**, 150 mg, 0,4 mmol) en HCl/AE (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **212b** (120 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 249.

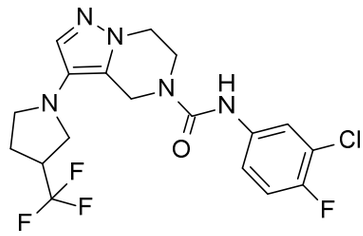
Etapa 3: Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

(Ejemplo 212):

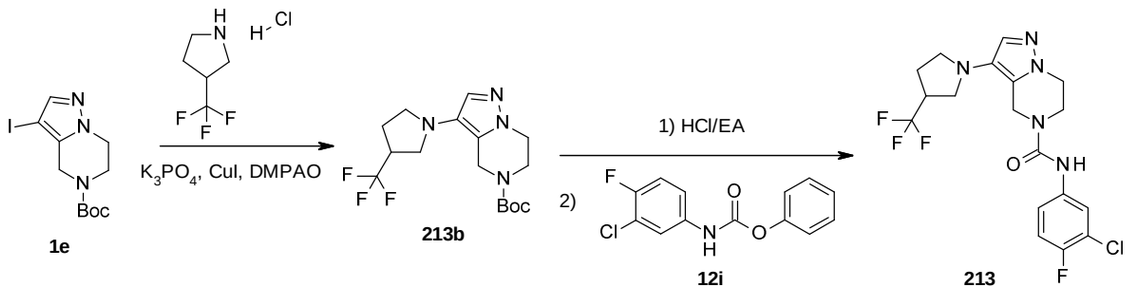
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 4,4-dimetil-1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **212b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **212** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 420. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 9H).

Ejemplo 213:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

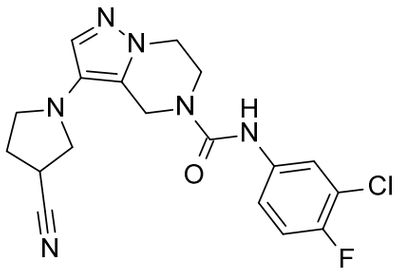


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 213):

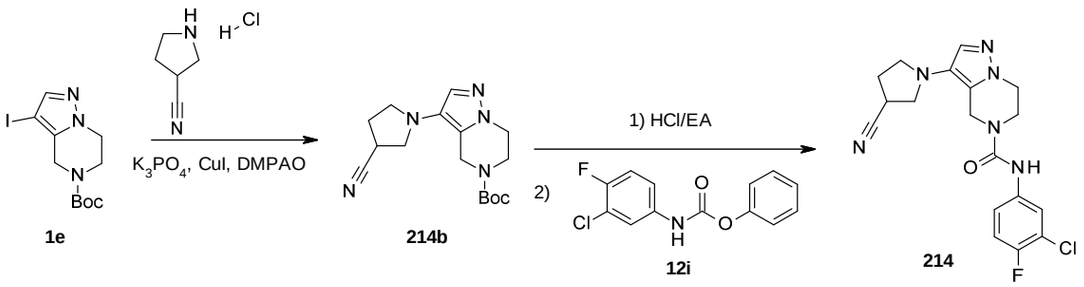
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **213** se obtuvo en forma de un sólido (5,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 432. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 (dd, J = 2,6, 6,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 214:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-cianopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

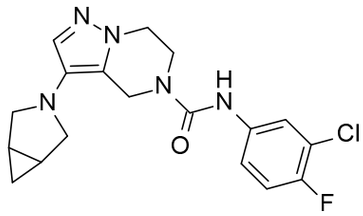


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-cianopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 214):

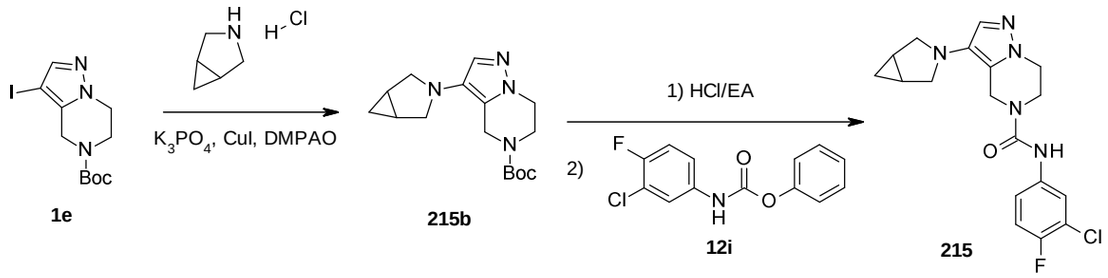
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de pirrolidin-3-carbonitrilo en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **214** se obtuvo en forma de un sólido (7,2 mg). LCMS ($M+H^+$): 389. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,54 (dd, J = 2,6, 6,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 2H), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 215:

3-[3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

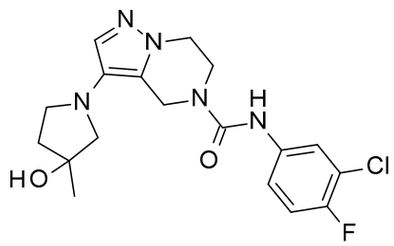


Preparación de 3-[3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 215):

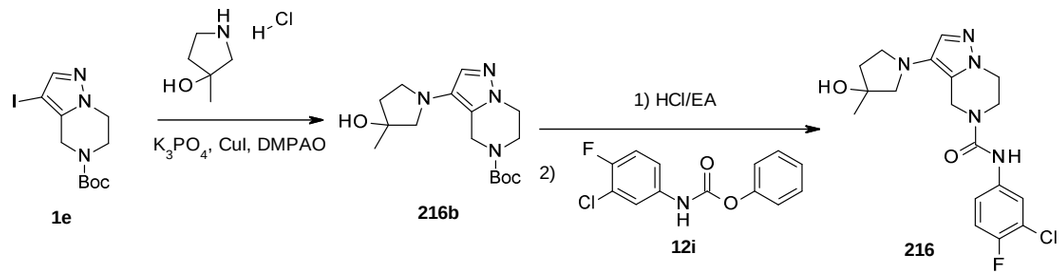
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **215** se obtuvo en forma de un sólido (2,4 mg). LCMS ($M+H^+$): 376. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 2,6, 4,2, 9,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 0,68 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 0,57 (dt, J = 4,4, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 216:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

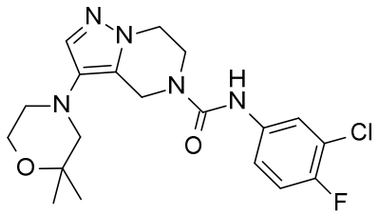


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 216):

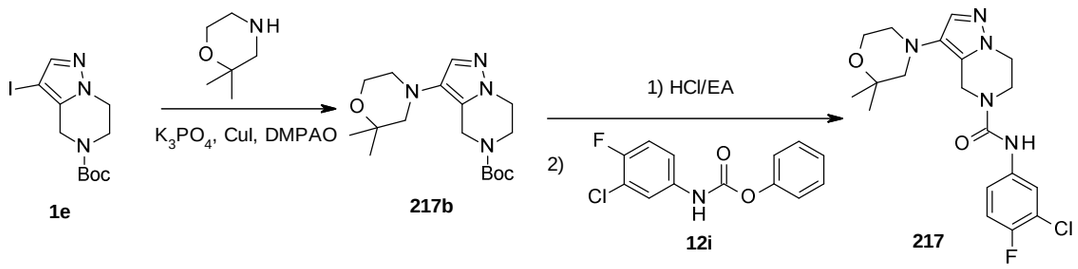
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de 3-metilpirrolidin-3-ol en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **216** se obtuvo en forma de un sólido (0,5 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Ejemplo 217:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

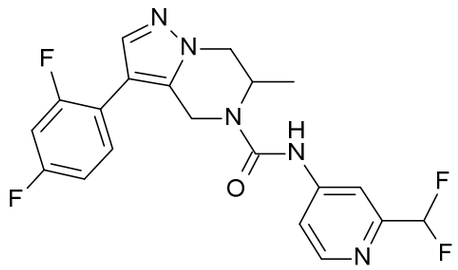


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 217):

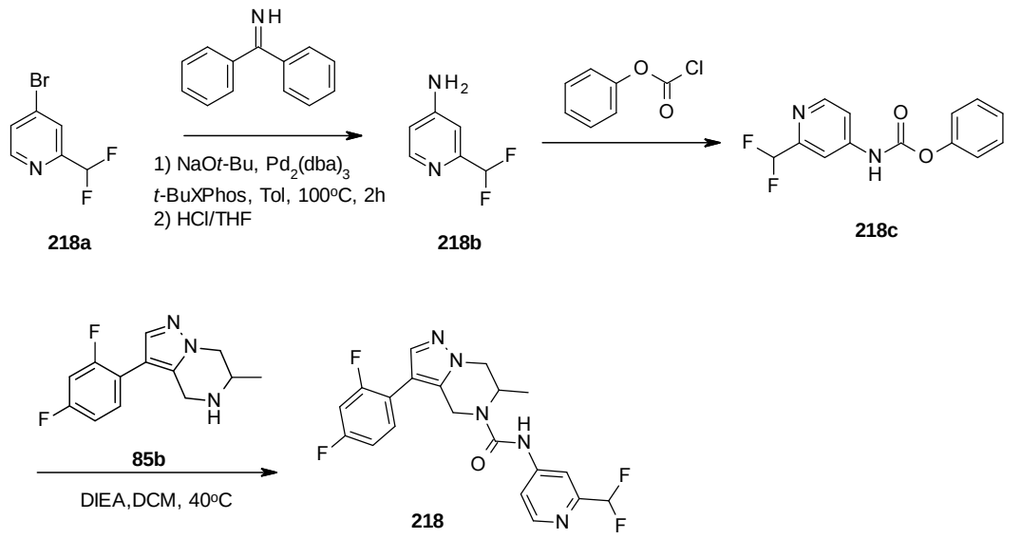
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando 2,2-dimetilmorfolina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **217** se obtuvo en forma de un sólido (12,2 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 2,88 - 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 218:

N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (218c):

El compuesto **218c** se preparó de forma análoga al compuesto **147c** usando 4-bromo-2-(difluorometil)piridina en lugar de 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (compuesto **147a**). El compuesto **218c** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (264 mg). LCMS ($M-H^+$): 263.

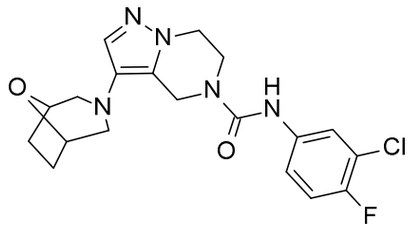
Preparación de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 218):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 12** usando 3-(2,4-difluorofenil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **85b**) en lugar de 8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazina (compuesto **12h**) y N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**). El Ejemplo **218** se obtuvo en forma de un sólido (30,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 420. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0, 5,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,82 - 6,50 (m, 1H), 5,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J =

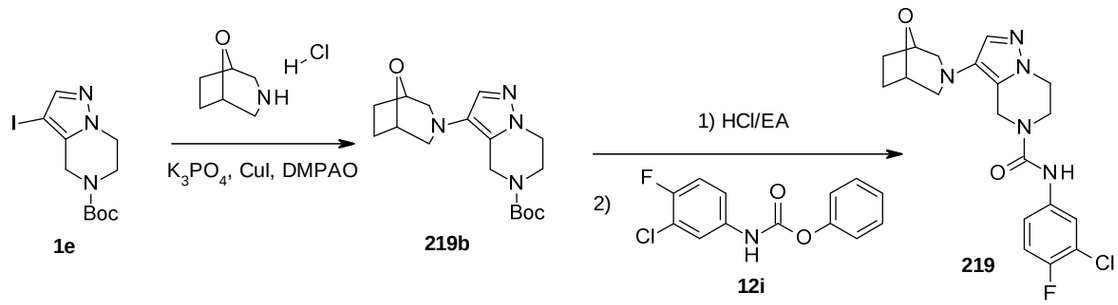
4,4, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 219:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

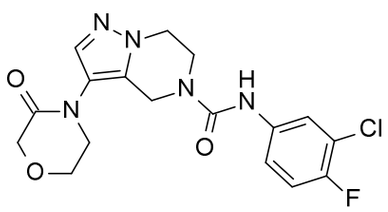


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 219):

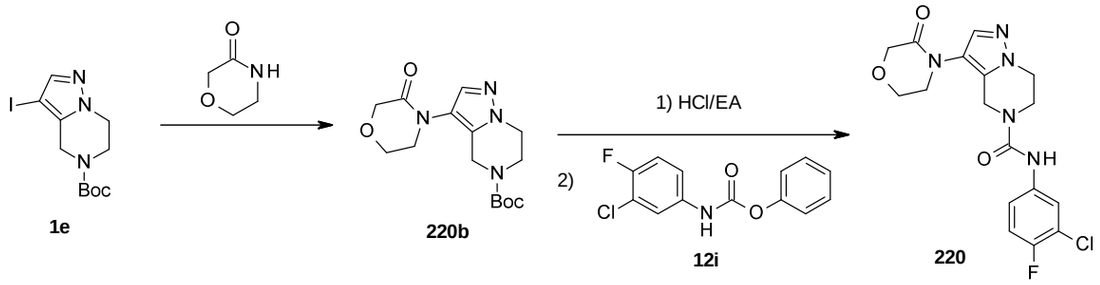
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **219** se obtuvo en forma de un sólido (6,4 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (dd, J = 2,6, 6,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,9, 3,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 3,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,81 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 4H).

Ejemplo 220:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 220b)

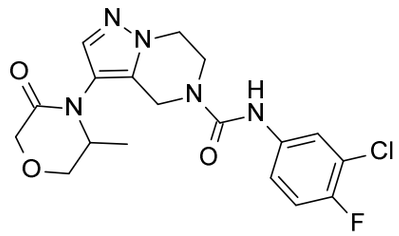
A una mezcla de morfolin-3-ona (24 mg, 0,24 mmol), 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**, 70 mg, 0,20 mmol), K_3PO_4 (85 mg, 0,40 mmol), CuI (7,6 mg, 40 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (5,7 mg, 40 µmol) se suspendió en DMSO (5,0 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto **220b** en bruto (65 mg). LCMS ($M+H^+$): 323.

Etapa 2: preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 220)

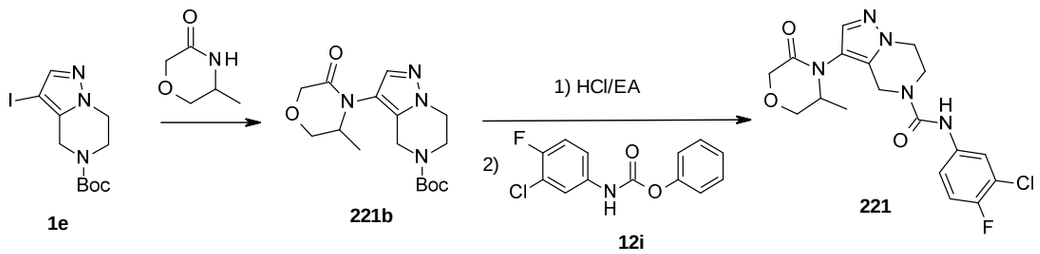
Una solución de 3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **220b**, 129 mg, 0,40 mmol) en HCl/AE (1 N, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter de petróleo (45 ml). La mezcla de reacción se centrifugó, y se recogió un sólido de color amarillento. El sólido obtenido se disolvió en DCM (3,0 ml), al que se le añadieron DIPEA (0,4 ml) y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (128 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el **Ejemplo 220** (61 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 4H), 3,86 - 3,81 (m, 2H).

Ejemplo 221:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

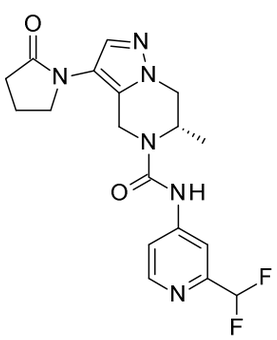


Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 221):

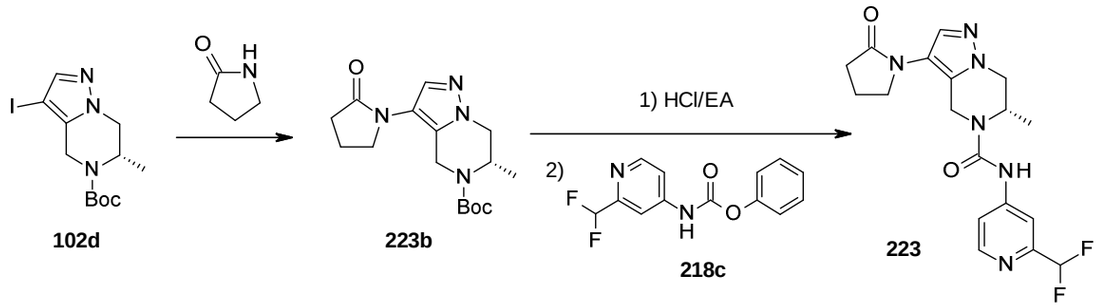
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 220** usando 5-metilmorfolin-3-ona en lugar de morfolin-3-ona. El Ejemplo **221** se obtuvo en forma de un sólido (24,5 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 3,5, 11,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 4,1, 11,9 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 223:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 223b)

A una mezcla de pirrolidin-2-ona (102 mg, 1,2 mmol), (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 363 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol), CuI (38,1 mg, 200 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (28,4 mg, 200 µmol) se suspendió en DMSO (5,0 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto **223b** en bruto (320 mg). LCMS ($M+H^+$): 321.

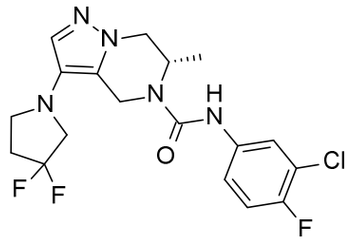
Etapa 2: preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 223)

Una solución de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**, 64 mg, 0,20 mmol) en HCl/AE (1 N, 5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter de petróleo (45 ml). La mezcla de reacción se centrifugó, y se recogió un sólido de color amarillento. El sólido obtenido se disolvió en DCM (3,0 ml), al que se le añadieron DIPEA (0,4 ml) y N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**, 63,4 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el **Ejemplo 223** (11,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 391. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,75 - 6,42 (m, 1H), 5,21 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

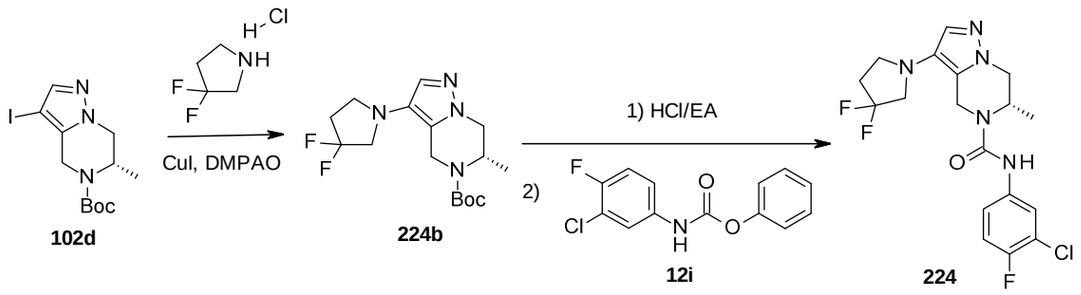
Ejemplo 224:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

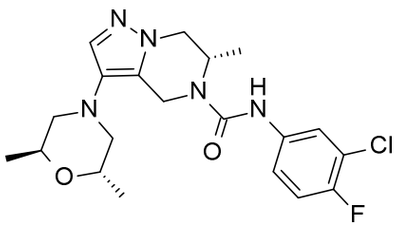


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 224):

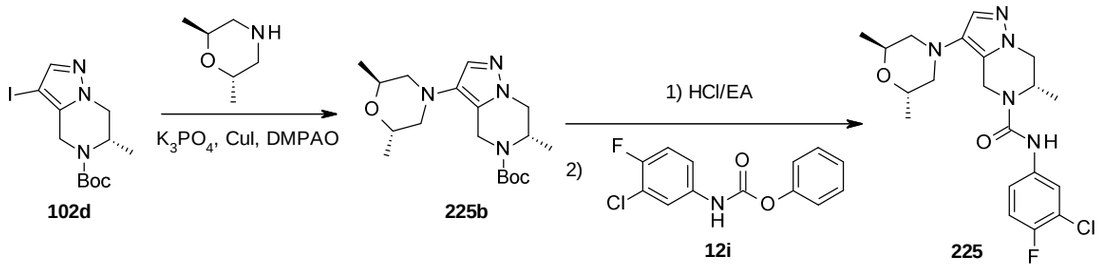
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **224** se obtuvo en forma de un sólido (14,4 mg). LCMS ($M+H^+$): 414. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 (dd, J = 2,8, 6,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,88 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,1, 12,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,46 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,39 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 225:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

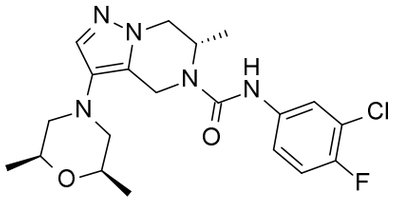


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 225):

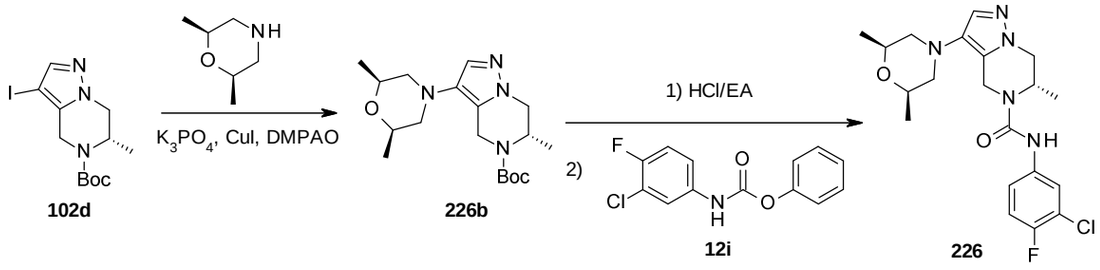
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando *trans*-2,6-dimetilmorfolina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **225** se obtuvo en forma de un sólido (25,8 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,56 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 6,7, 15,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 3,3, 11,0 Hz, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,27 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 226:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



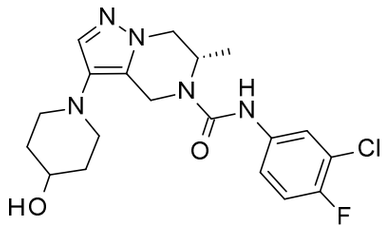
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 226):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando *cis*-2,6-dimetilmorfolina en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **226** se obtuvo en forma de un sólido (34,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 (dd, J = 2,6, 6,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H),

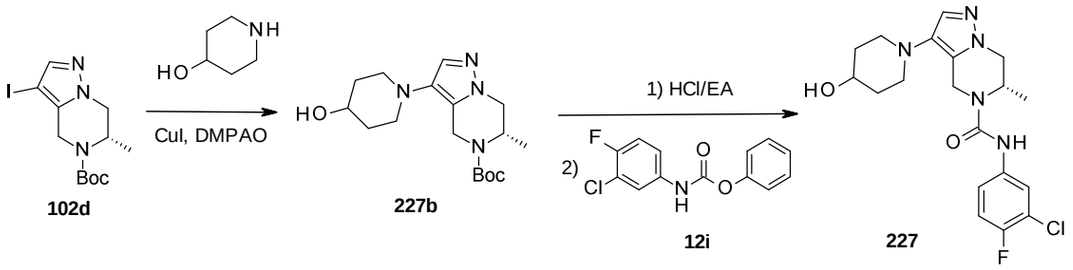
4,48 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 9H).

Ejemplo 227:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

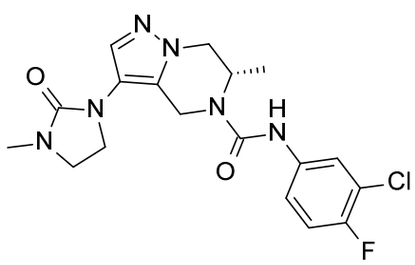


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 227):

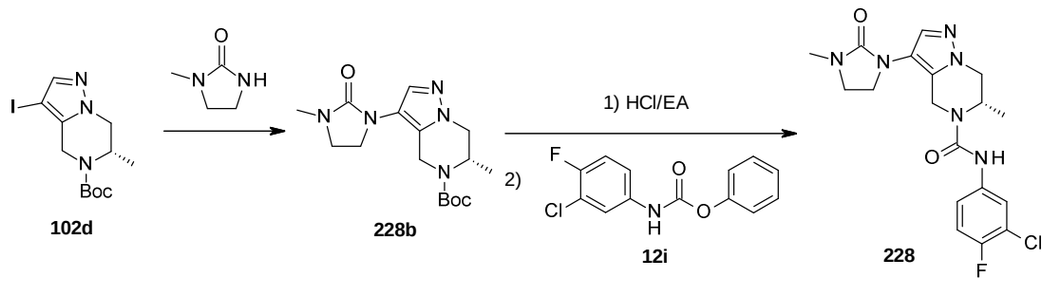
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 168** usando piperidin-4-ol en lugar de clorhidrato de 2-metilpirrolidina. El Ejemplo **227** se obtuvo en forma de un sólido (31,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,58 (dd, J = 2,6, 6,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 4,6, 11,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 228:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

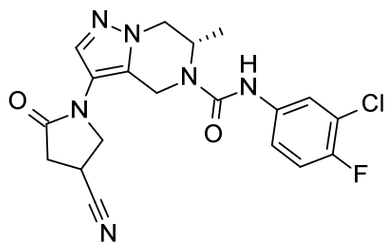


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 228):

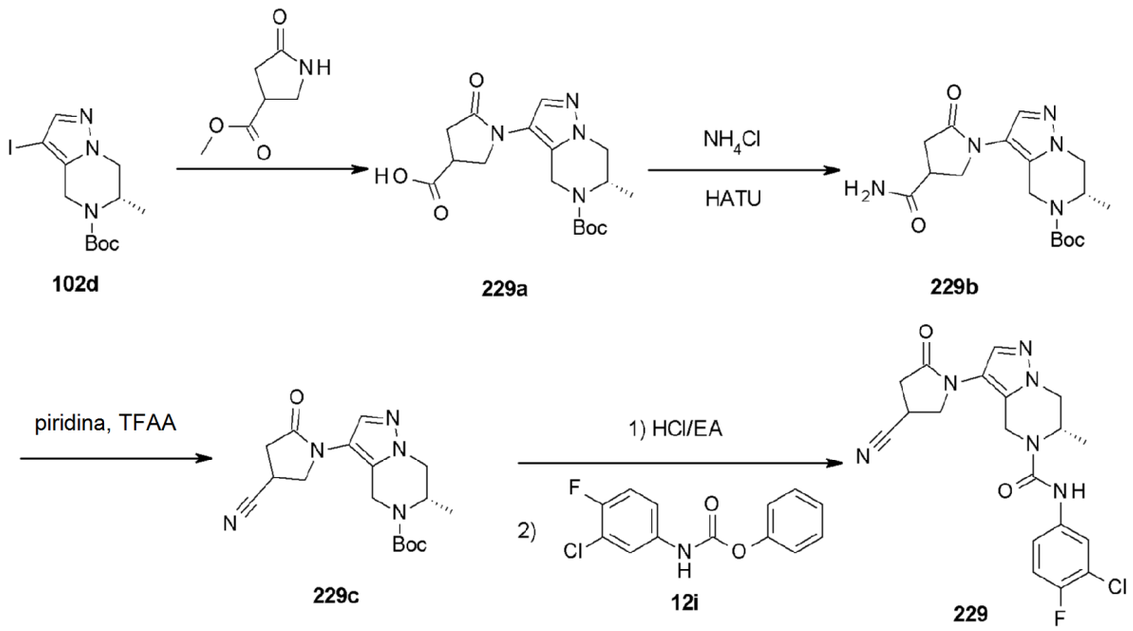
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 220** usando 1-metilimidazolidin-2-ona en lugar de morfolin-3-ona y (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El Ejemplo **228** se obtuvo en forma de un sólido (15,1 mg). LCMS ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 229:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **Preparación de ácido 1-[(6S)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto 229a)**

Una mezcla de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 364 mg, 1,0 mmol), 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (286 mg, 2,0 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (46 mg, 0,4 mmol), CuI (38 mg 0,2 mmol) y K_3PO_4 (636 mg, 3 mmol) en DMSO (10 ml) en una atmósfera de N_2 se agitó en microondas durante 2 horas a 120 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico (0,5 M, 10 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **229a** (200 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 365.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-(4-carbamoil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 229b)

Una mezcla de ácido 1-[(6S)-5-terc-butoxicarbonil-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto **229a**, 183 mg, 0,5 mmol), HATU (210 mg, 0,6 mmol), NH_4Cl (138 mg, 2,5 mmol) y DIPEA (770 mg, 6 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico (0,5 M, 15 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **229b** (150 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 364.

Etapa 3: preparación de (6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 229c)

A una solución de (6S)-3-(4-carbamoil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-

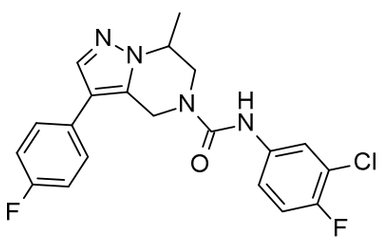
4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **229b**, 150 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano seco (5,0 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (0,5 ml, 6,2 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de anhídrido trifluoroacético (0,5 ml, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,0 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, después se inactivó con hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **229c** (138 mg) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. LCMS ($M+H^+$): 346.

Etapa 4: preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 229)

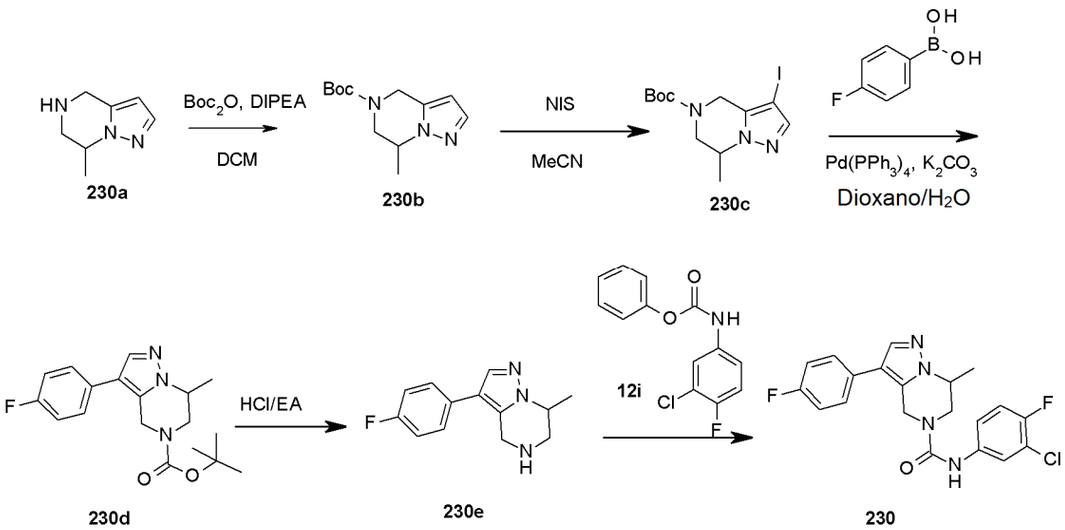
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 220** usando (6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **229c**) en lugar de 3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **220b**). El Ejemplo **229** se obtuvo en forma de un sólido (29,4 mg). LCMS ($M+H^+$): 417. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,07 (dt, J = 1,0, 8,8 Hz, 1H), 5,15 - 4,96 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 8,0, 10,0 Hz, 0,5H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 5,1, 10,2 Hz, 0,5H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 1,36 (m, 3H).

Ejemplo 230:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 230e):

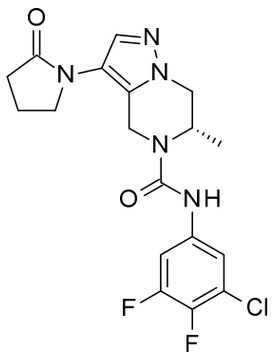
El compuesto **230e** se preparó de forma análoga al compuesto **9e** usando 7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **230a**, número de catálogo: PBCS1406244, PharmBlock(Nanjing) R&D Co. Ltd.) en lugar de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto **9a**). El compuesto **230e** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 232.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (**Ejemplo 230**):

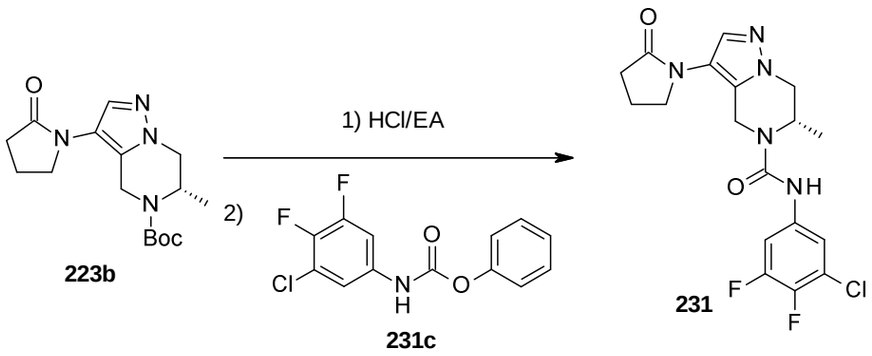
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **230e**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **230** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 403. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,3, 9,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 4,0, 14,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 6,1, 13,9 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 231:

(6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



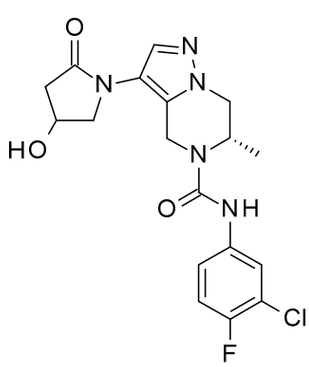
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 231):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **231c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **231** se obtuvo en forma de un sólido (24,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 5,13 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,77 (ddd, J = 5,4, 7,9, 9,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

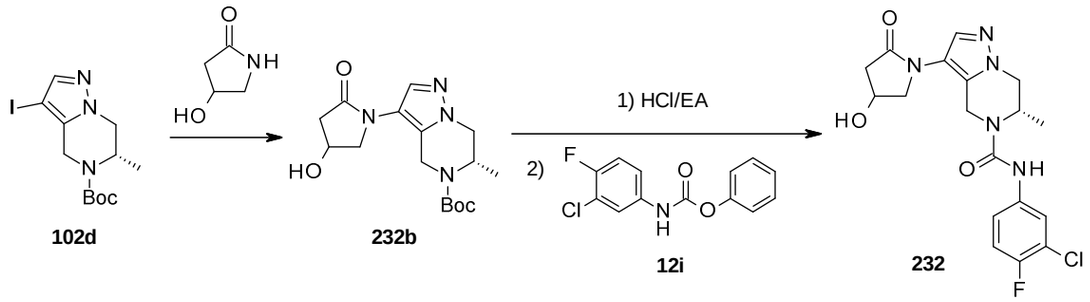
El compuesto **231c** se preparó de forma análoga al compuesto **147c** usando 3-cloro-4,5-difluoro-anilina en lugar de 3-(1,1-difluoroetil)anilina (compuesto **147b**).

Ejemplo 232:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

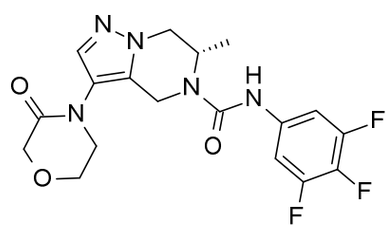


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 232):

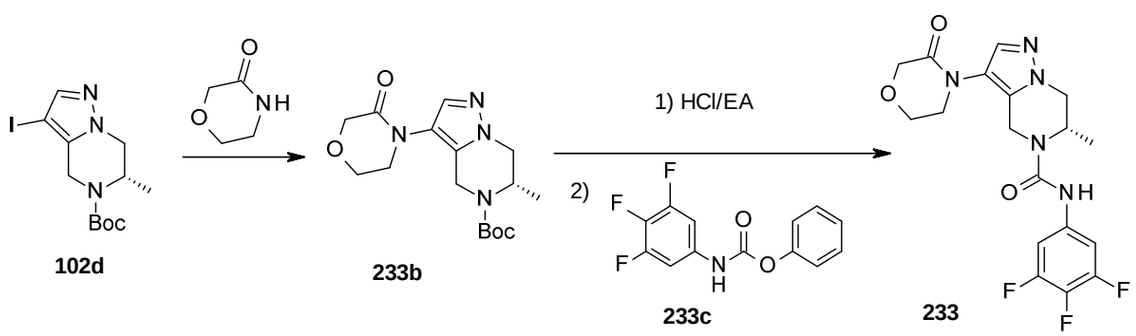
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **232** se obtuvo en forma de un sólido (9,5 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,05 (dt, J = 5,3, 8,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,8 Hz, 0,5H), 5,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,48 (d, J = 16,6 Hz, 0,5H), 4,38 (d, J = 16,8 Hz, 0,5H), 4,30 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 0,5H), 4,10 - 4,03 (m, 1,5H), 3,82 - 3,76 (m, 0,5H), 3,71 - 3,64 (m, 0,5H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 233:

(6S)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-

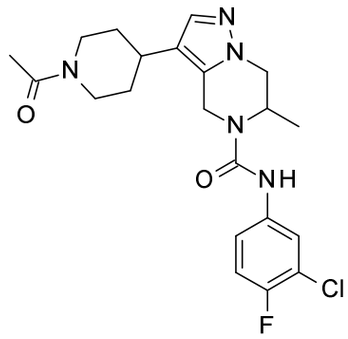
6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 233):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **233** se obtuvo en forma de un sólido (613 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 2H), 4,31 - 4,11 (m, 5H), 3,97 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

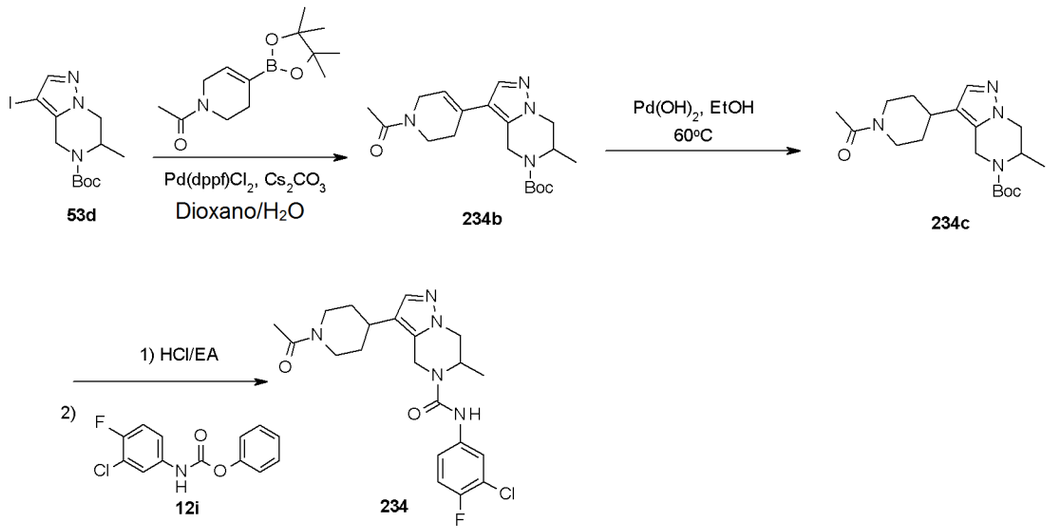
El compuesto **233c** se preparó de forma análoga al compuesto **147c** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(1,1-difluoroetil)anilina (compuesto **147b**).

Ejemplo 234:

3-(1-acetil-4-piperidil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



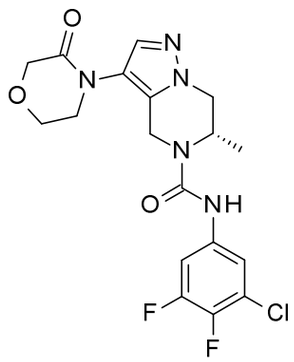
Preparación de 3-(1-acetil-4-piperidil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 234):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 96** usando 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]etanona en

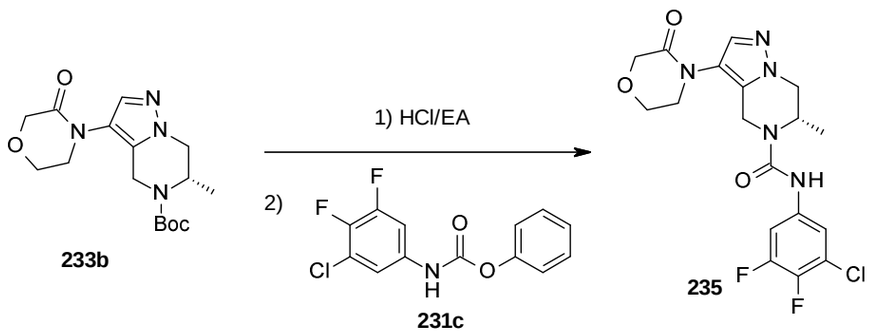
lugar de ácido ciclopenten-1-ilborónico. El Ejemplo **234** se obtuvo en forma de un sólido (22,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 434. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 2H), 4,75 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 3,6, 15,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 235:

(6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



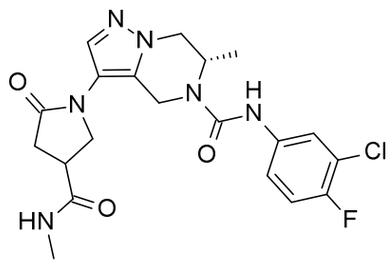
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 235):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **231c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**), y (6S)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **233b**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**). El Ejemplo **235** se obtuvo en forma de un sólido (37,8 mg). LCMS ($M+H^+$): 426. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45

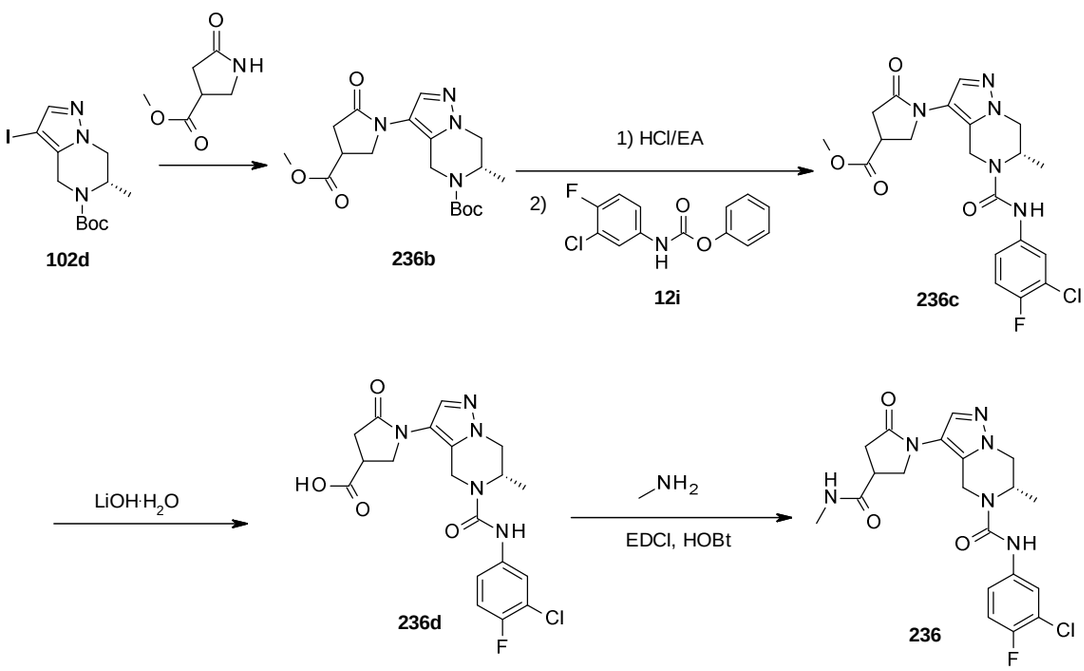
- 7,32 (m, 2H), 5,08 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 3H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 236:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-(metilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto 236c)

Se preparó el compuesto **236c** se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El compuesto **236c** se obtuvo en forma de un sólido (132 mg). LCMS ($M+H^+$): 450.

Preparación de ácido 1-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

(compuesto 236d)

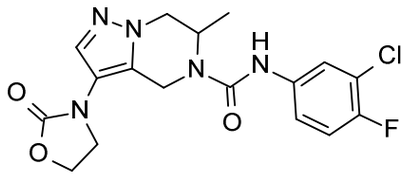
A una solución de 1-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **236c**, 120 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (56 mg, 1,33 mmol) en agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución 1 N de hidrogenocloruro en acetato de etilo, se diluyó con tetrahidrofurano y se secó. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **236d** (51 mg). LCMS ($M+H^+$): 436.

Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-(metilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 236):

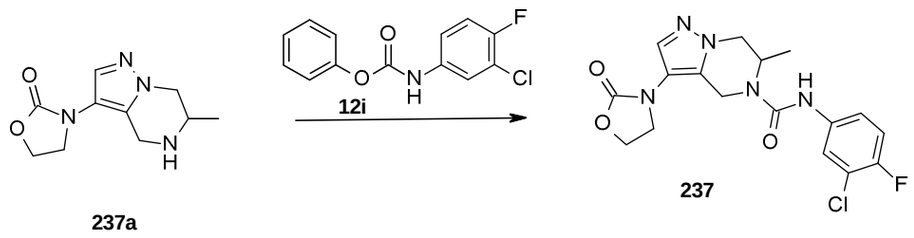
A una solución del compuesto ácido 1-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (**236d**, 20 mg, 45,9 µmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadieron clorhidrato de metanamina (9,3 mg, 138 µmol), clorhidrato de 1-etil-3- 3-dimetilaminopropil carbodiimida (11,4 mg, 59,7 µmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,9 mg, 13,8 µmol) y diisopropiletilamina (29,7 mg, 39,3 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para proporcionar el **Ejemplo 236** (14,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 449. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 5,1, 16,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 2,94 - 2,76 (m, 5H), 1,35 (dd, J = 4,0, 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 237:

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)oxazolidin-2-ona (compuesto 237a)

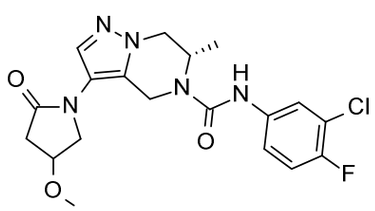
El compuesto **237a** se preparó de forma análoga a 4,4-dimetil-1-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **212b)** usando oxazolidin-2-ona en lugar de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 237):

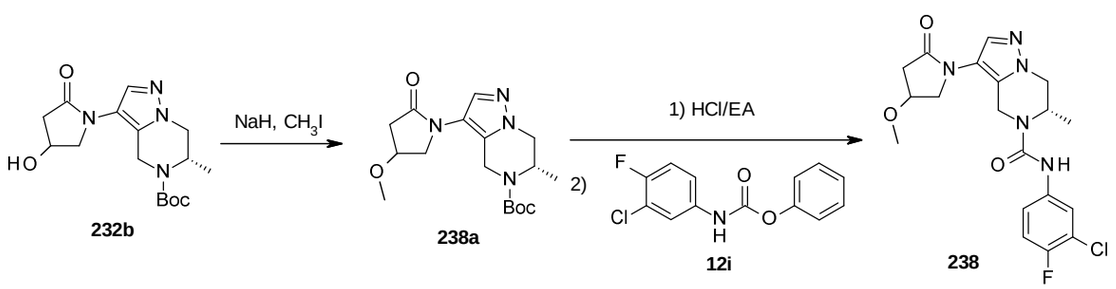
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 140** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) y 3-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)oxazolidin-2-ona (compuesto **237a**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **11b**). El Ejemplo **237** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 6,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 5,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 16,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 238:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-

4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 238a):

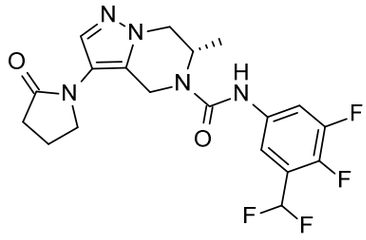
El compuesto **238a** se preparó de forma análoga al compuesto **210b** usando el compuesto **232b** en lugar de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **210a**).

Preparación de ((6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 238):

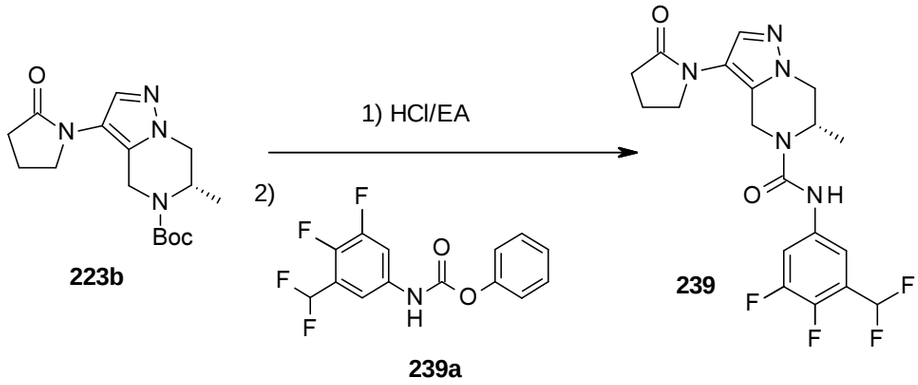
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando el compuesto **238a** y el compuesto **12i** en lugar de los compuestos **223b** y **218c**, respectivamente. El Ejemplo **238** se obtuvo en forma de un sólido. LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 6,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 4,98 (t, J = 16,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,29 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,26 - 1,08 (m, 3H)

Ejemplo 239:

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto 239a):

El compuesto **239a** se preparó de forma análoga al compuesto **147c** usando 5-bromo-1-(difluorometil)-2,3-difluoro-benceno (número de catálogo: ABF12819,

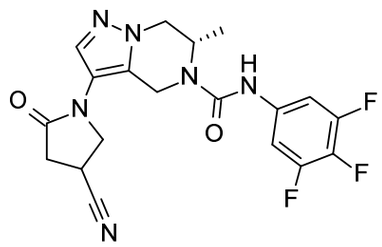
Shanghai AQBioPharma Co. Ltd) en lugar de 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno.

Preparación de (6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 239):

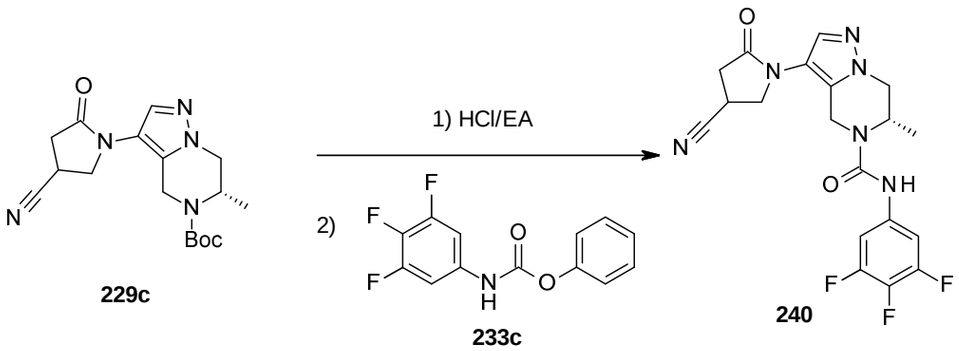
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **239a**) en lugar de fenil N-[2-(difluorometil)-4-piridil] (compuesto **218c**). El Ejemplo **239** se obtuvo en forma de un sólido (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 426. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,01 (t, J = 48 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,52 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 240:

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 240):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 220** usando N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) y (6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **229c**) en lugar de 3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **220b**). El Ejemplo **240** se obtuvo en

forma de un sólido (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 5,04 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 3H).

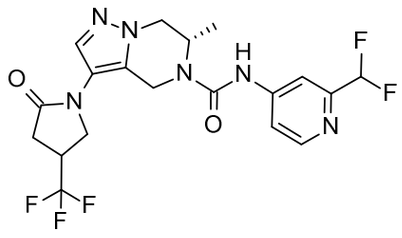
El Ejemplo **240** se sometió a separación quiral para dar el **Ejemplo 240-1** y el **Ejemplo 240-2** siendo los nombres de estos dos compuestos: **(6S)-3-[(4R)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida** y **(6S)-3-[(4S)-4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida**. (Condiciones de SFC preparativa: Columna: AD-H, 250 x 20 mm D.I.; Fase móvil: A para CO_2, B para MeOH; Eluyente: B al 30 %; Caudal: 65 ml/min; Contra-presión: 100 bar; temperatura de la columna: 35 ºC).

Ejemplo **240-1** (Tiempo de retención, 1,95 min). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 6,5, 10,3 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,50 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 4,3, 12,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 9,3, 17,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 9,3, 17,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

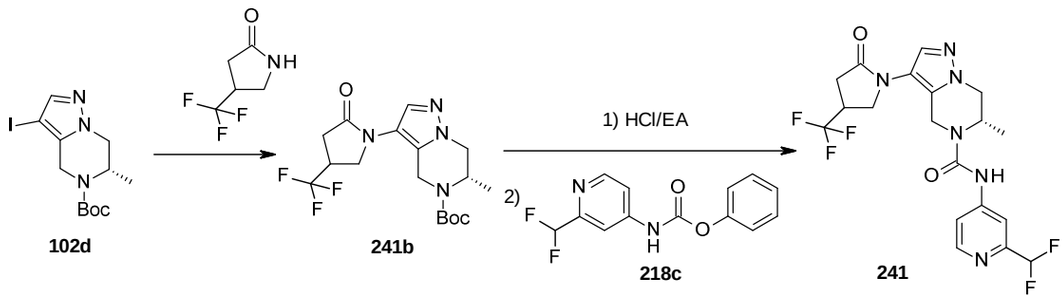
Ejemplo **240-2** (Tiempo de retención, 2,72 min). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 6,3, 10,3 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 9,3, 17,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 9,3, 17,1 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 241:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

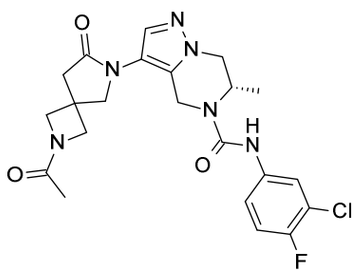


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 241):

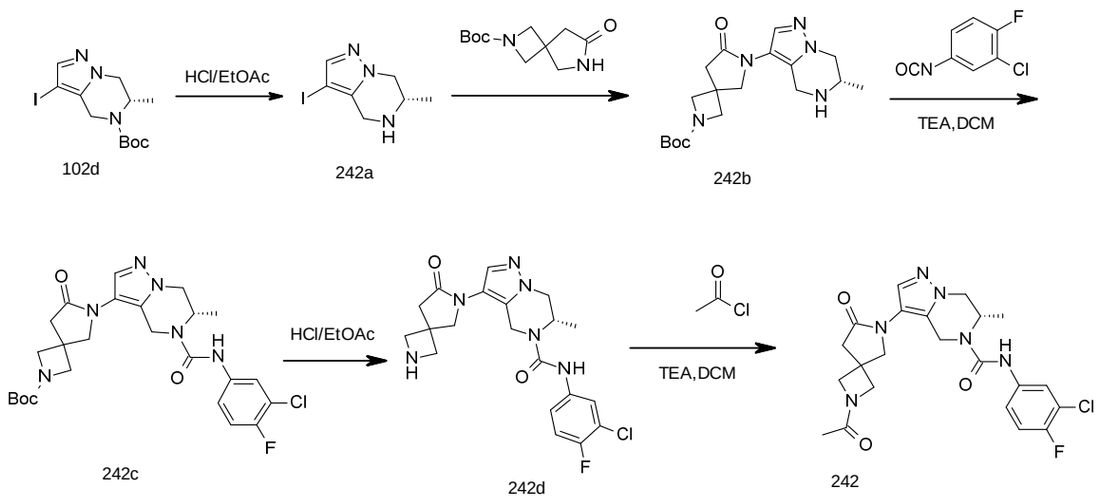
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 220** usando 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona en lugar de morfolin-3-ona, N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) y (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**) en lugar de 3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **1e**). El Ejemplo **241** se obtuvo en forma de un sólido (18 mg). LCMS ($M+H^+$): 459. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 6,67 (t, J = 48,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,3 Hz, 0,5H), 5,07 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 4,51 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 4,33 (td, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 3,5, 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 242:

(6S)-3-(2-acetil-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



102d 242a 242b 242c 242d 242

Etapa 1: Preparación de (6S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 242a)

A una mezcla de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 2,0 g, 5,5 mmol) se le añadió HCl/EtOAc (50,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se basificó por K_2CO_3 en DCM (100,0 ml). El sólido se retiró por filtración y la capa orgánica se evaporó para dar el compuesto **242a** (1,3 g). LCMS ($M+H^+$): 263.

Etapa 2: Preparación de 6-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 242b)

A una solución de 6-oxo-2,7-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (271,5 mg, 1,2 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron (6S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **242a**, 263,0 mg, 1,0 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,2 mg, 0,1 mmol), K_3PO_4 (637,0 mg, 3,0 mmol) y CuI (19,0 mg, 0,1 mmol) en una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 12 horas, después se filtró y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 a 20/1) para dar el compuesto **242b** (200 mg) en forma de un aceite de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 362.

Etapa 3: Preparación de 6-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 242c)

A una solución de 6-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto **242b**, 94,9 mg, 0,55 mmol) y Et_3N (111,7 mg, 1,106 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 2-

cloro-1-fluoro-4-isocianato-benceno (200,0 mg, 0,55 mmol) a 20 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar el compuesto **242c** (280,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 533.

Etapa 4: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 242d)

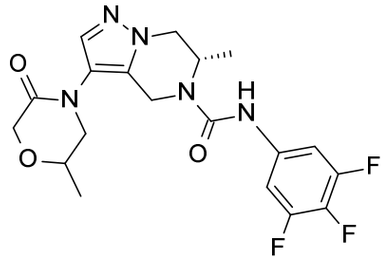
A una mezcla de 6-[(6S)-5-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto **242c**, 100,0 mg, 0,188 mmol) se le añadió HCl/EtOAc (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto **242d** (88 mg). LCMS ($M+H^+$): 433.

Etapa 5: Preparación de (6S)-3-(2-acetil-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 242)

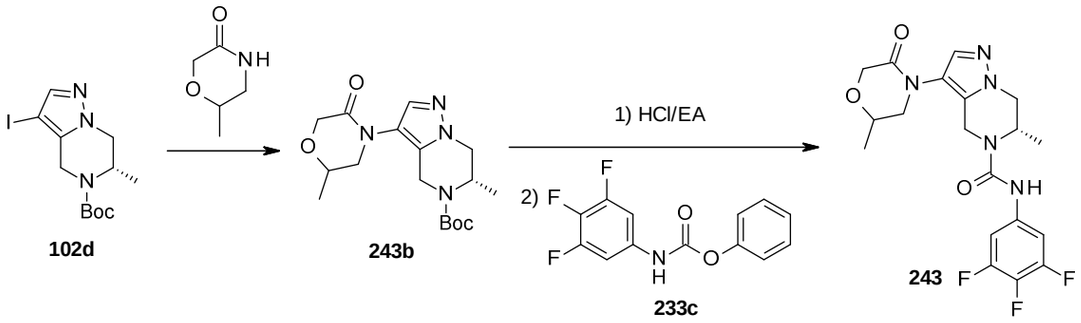
A una solución de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **242d**, 88,0 mg, 0,187 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió Et_3N (37,8 mg, 0,374 mmol) y cloruro de acetilo (30,5 mg, 0,281 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron unas pocas gotas de agua, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 242** (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 475. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,3, 6,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 2,9, 17,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 4H), 4,04 - 3,85 (m, 4H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 243:

(6S)-6-metil-3-(2-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



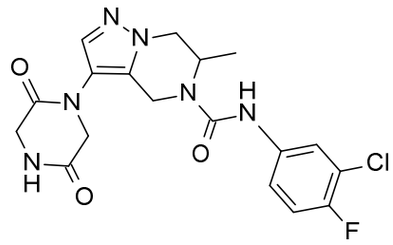
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



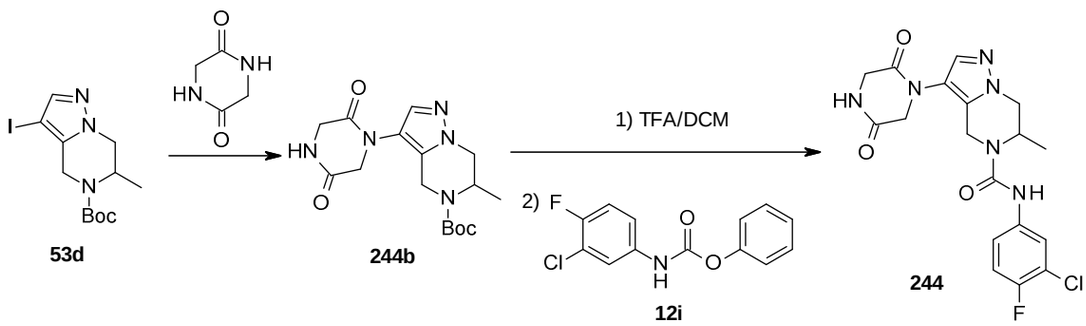
Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-metil-5-oxo-morfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 243):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6-metilmorfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 243** se obtuvo en forma de un sólido (63 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,96 - 7,75 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,95 - 4,78 (m, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 3H), 4,17 - 3,97 (m, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 6H).

Ejemplo 244:
N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-6-metil-6,7-**

dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto 244b):

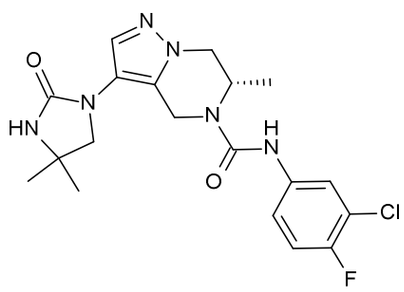
La mezcla de reacción de piperazin-2,5-diona (1,41 g, 12,4 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **53d**, 300 mg, 826 µmol), K_3PO_4 (351 mg, 1,65 mmol), CuI (31,5 mg, 165 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (23,5 mg, 165 µmol) en DMSO (15 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 105 ºC en microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió. Después de diluirse con acetato de etilo, la mezcla de reacción se lavó con hielo-agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna para dar el compuesto **244b** (144 mg). LCMS ($M+H^+$): 350.

Etapa 2: preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 244):

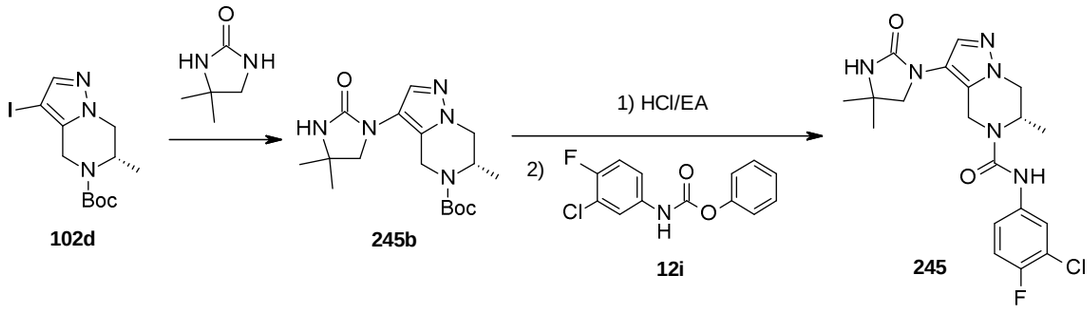
Una mezcla de 3-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto **244b**, 100 mg, 286 µmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF (3 ml) y después se añadieron DIPEA (754 mg, 1 ml, 5,83 mmol) y (3-cloro-4-fluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**, 114 mg, 429 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 244** (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,35 - 6,26 (m, 1H), 5,12 - 5,03 (m, 1H), 4,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 5,6, 16,9 Hz, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 245:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

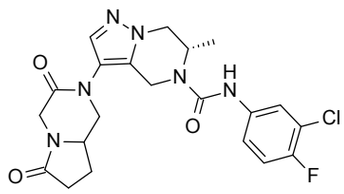


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 232):

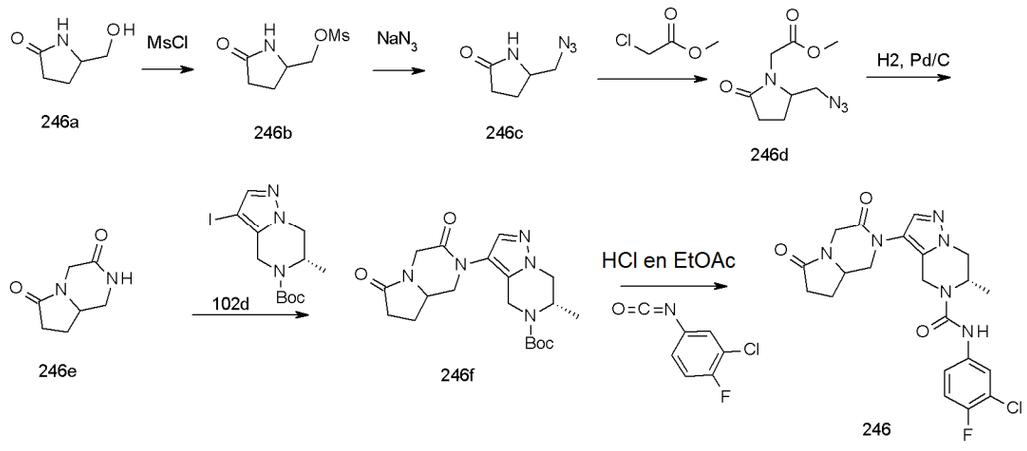
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4,4-dimetilimidazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 245** se obtuvo en forma de un sólido (8,6 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 2,8, 6,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 246:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de metanosulfonato de (5-oxopirrolidin-2-il)metilo (compuesto 246b)

A una mezcla del compuesto **246a** (2,0 g, 17,4 mmol) y TEA (5,3 g, 52 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió MsCl (5,97 g, 52 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **246b** en forma de un sólido de color blanco (3,2 g).

Etapa 2: Preparación de 5-(azidometil)pirrolidin-2-ona (compuesto 246c)

A una solución de metanosulfonato de (5-oxopirrolidin-2-il)metilo (compuesto **246b**, 1,0 g, 5,2 mmol) en DMF (20,0 ml) se le añadieron NaN_3 (2,51 g, 38,5 mmol) y K_2CO_3 (5,32 g, 38,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (PE/EtOAc = 1/1 con respecto EtOAc puro) para dar el compuesto **246c** en forma de un aceite de color amarillo (0,3 g).

Etapa 3: Preparación de 2-[2-(azidometil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]acetato de metilo (compuesto 246d)

A una solución de 5-(azidometil)pirrolidin-2-ona (compuesto **246c**, 100,0 mg, 0,71 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió NaH (42,8 mg, 1,07 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió 2-cloroacetato de metilo (116,2 mg, 1,07 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto **246d** (80,0 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 213.

Etapa 4: Preparación de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto 246e)

A una solución de 2-[2-(azidometil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]acetato de metilo (compuesto **246d**, 80,0 mg, 0,38 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le añadió Pd/C (10,0 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (50 psi (344,74 kPa)) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **246e** en forma de un aceite de color rojo (50,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 155.

Etapa 5: Preparación de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 246f)

La mezcla de reacción de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 117,8 mg, 0,32 mmol), 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**, 50,0 mg,

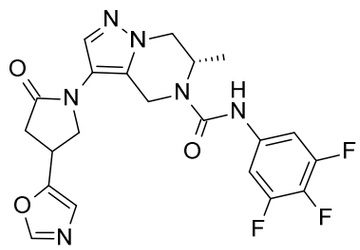
0,32 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (4,6 mg, 0,03 mmol), CuI (6,1 mg, 0,03 mmol) y K_3PO_4 (135,9 mg, 0,64 mmol) en dioxano (5,0 ml) se desgasificó y se agitó a 120 ºC en una atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto **246f** en forma de un aceite de color amarillo (28,0 mg)**.** LCMS ($M+H^+$): 390.

Etapa 6: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 246)

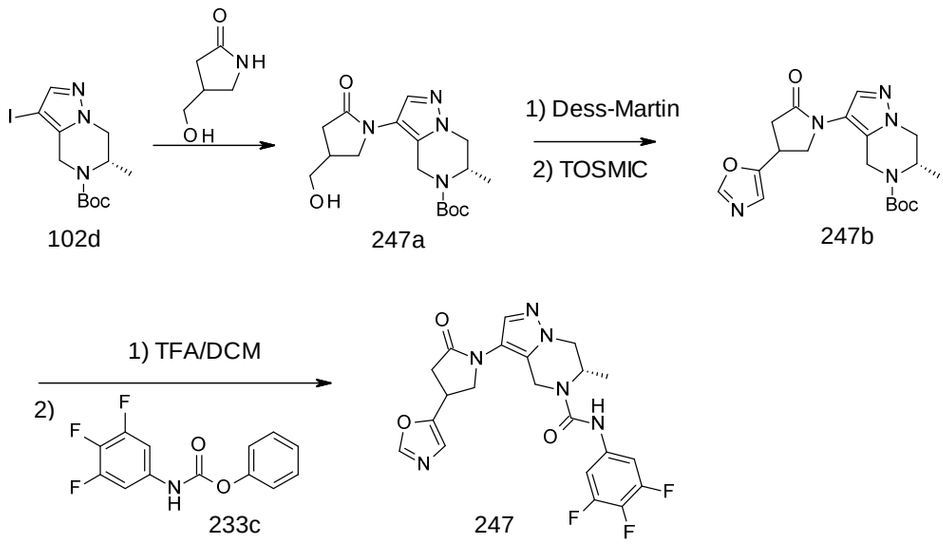
Una solución de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**, 100,0 mg, 0,26 mmol) en HCl/EtOAc (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se añadió a una solución de Et_3N (37,3 mg, 0,368 mmol) en DCM (5,0 ml). Después, se añadió 2-cloro-1-fluoro-4-isocianato-benceno (21,1 mg, 0,123 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 246** en forma de un sólido de color blanco (10,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 461. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,70-7,55 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 7,24-7,09 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 2H), 4,57-4,10 (m, 5H), 3,93 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 247:

(6S)-6-metil-3-(4-oxazol-5-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1： preparación de 3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 247a)

En un vial para microondas de 20 ml se añadieron (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 1 g, 2,75 mmol), 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (634 mg, 5,51 mmol), yoduro de cobre (I) (105 mg, 0,55 mmol), fosfato potásico (1,17 g, 5,51 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (157 mg, 1,1 mmol) y DMSO (15 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 105 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y después se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0 % al 80 % (contiene MeOH al 10 %) en hexanos) para dar el compuesto **247a** (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS ($M+H^+$): 351.

Etapa 2： preparación de 6-metil-3-(4-(oxazol-5-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 247b)

Una mezcla de 3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **247a**, 500 mg, 1,43 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,21 g, 2,85 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en MeOH (20 ml), al que se le añadieron K_2CO_3 (1,59 g, 11,5 mmol) y TOSMIC (1,12 g, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 20 % al 100 % en hexanos) para dar el compuesto **247a** en forma de un aceite de

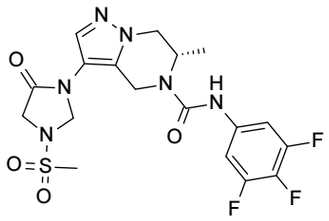
color amarillo claro (80 mg). LCMS ($M+H^+$): 388.

Etapa 3： preparación de (6S)-6-metil-3-(4-oxazol-5-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 247)

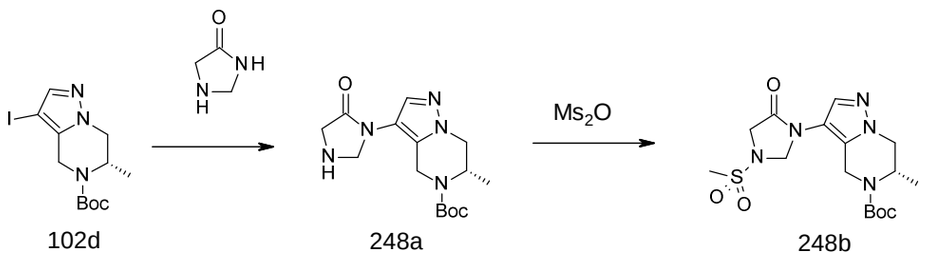
Se añadió 6-metil-3-(4-(oxazol-5-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **247b**, 80 mg, 206 µmol) a una solución de hidrogenocloruro en EtOAc (1 M, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró para dar un sólido de color blanco. Al sólido se le añadieron DMF (3 ml), DIPEA (377 mg, 2,92 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 38,5 mg, 144 µmol). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 3 horas, y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 247** en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 461. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,05 - 7,84 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 2H), 4,45 - 4,18 (m, 2,5H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 3,87 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 3,12 - 2,95 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

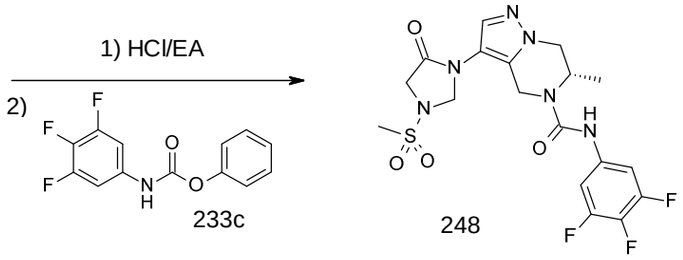
Ejemplo 248:

(6S)-6-metil-3-(3-metilsulfonil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:





Etapa 1： Preparación de 6-metil-3-(5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-

dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 248a)

Un vial para microondas de 20 ml se cargó con (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 1 g, 2,75 mmol), imidazolidin-4-ona (474 mg, 5,51 mmol), yoduro de cobre (I) (105 mg, 551 µmol), fosfato potásico (1,17 g, 5,51 mmol),(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (126 mg, 1,1 mmol) y dioxano (15 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 120 ºC durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0 % al 80 % (contiene MeOH al 10 %) en heptano) para dar el compuesto **248a** en forma de un aceite de color amarillo claro (400 mg). LCMS ($M+H^+$): 322.

Etapa 2： Preparación de 6-metil-3-(3-(metilsulfonil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 248b)

Una mezcla de 6-metil-3-(5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **248a**, 100 mg, 0,31 mmol), metanosulfónico anhídrido (108 mg, 0,62 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (201 mg, 1,56 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 30 % al 100 % (contiene Metanol al 10 %) en hexanos) para dar el compuesto **248b** en forma de un aceite incoloro (80 mg). LCMS ($M+H^+$): 400.

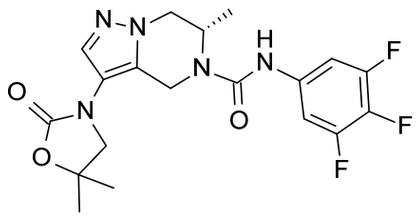
Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-(3-metilsulfonil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 248)

Se añadió 6-metil-3-(3-(metilsulfonil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **248b**, 80 mg, 200 µmol) a una solución de hidrogenocloruro en EtOAc (1 M, 10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la retirada del disolvente, el sólido de color amarillo claro resultante se disolvió en DMF (5 ml), al que se le añadieron DIPEA (377 mg, 2,92 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (64,1 mg, 240 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas, y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 248** en forma de un sólido de color blanco (39 mg). LCMS ($M+H^+$): 473. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 5,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 5,01 (d, J = 16,6 Hz, 1H)4,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 5,1, 12,9 Hz, 1H), 4,26-4,15 (m,

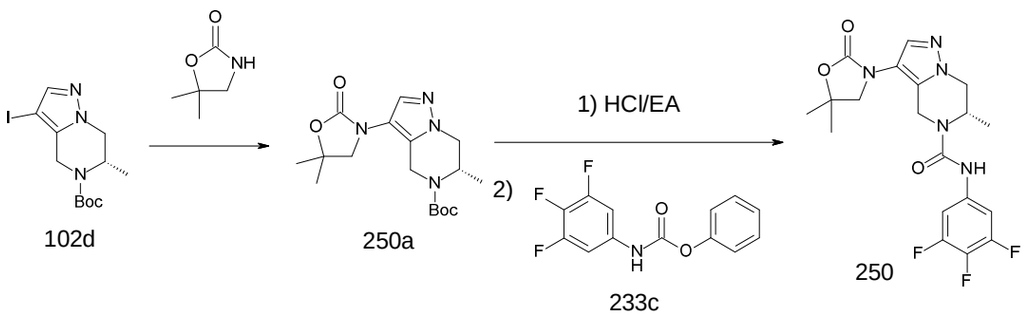
2H), 4,09 (dd, J = 1,6, 12,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 250:

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

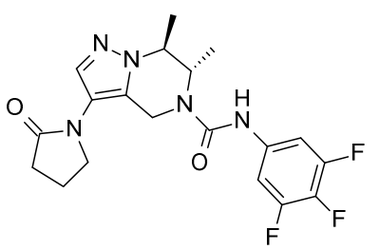


Preparación de (6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 250)

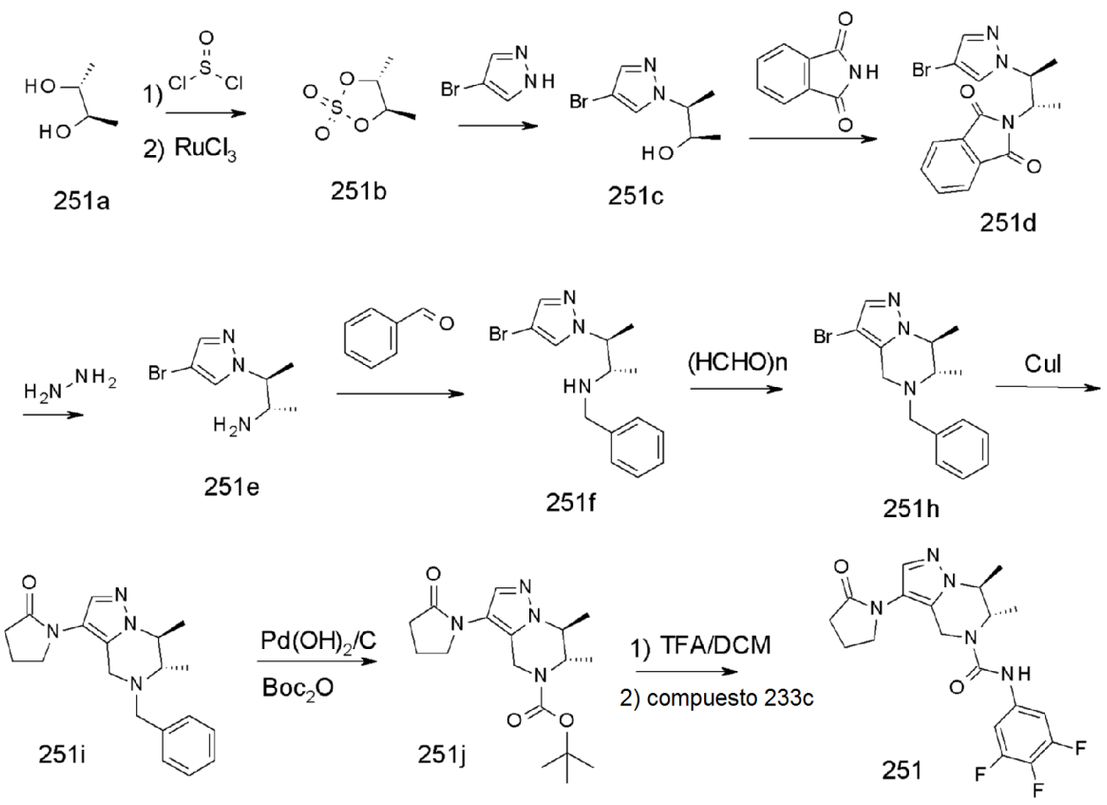
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **250** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (110 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 5,07 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 251:

(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano (compuesto 251b)

Una solución de $SOCl_2$ (7,26 g, 4,45 ml, 61 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron gota a gota a una mezcla agitada de (2R,3R)-butano-2,3-diol (5 g, 55,5 mmol), imidazol (18,9 g, 277 mmol) y trietilamina (19,6 g, 27,1 ml, 194 mmol) en DCM (200 ml) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un residuo. A una solución agitada del residuo en bruto en acetonitrilo (200 ml) a 0 ºC se le añadieron secuencialmente peryodato sódico (17,8 g, 83,2 mmol), agua (150 ml) y cloruro de rodio (III) (1,16 g, 5,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 horas. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto **251b** en forma de un aceite incoloro (8 g).

Etapa 2: Preparación de (2R,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (compuesto 251c)

Una mezcla de 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano (compuesto **251b**, 8 g, 52,6 mmol), 4-bromo-1H-pirazol (11,6 g, 78,9 mmol) y Cs_2CO_3 (34,3 g, 105 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en 400 ml de 1:2 de THF: H_2SO_4 ac. al 50 %, y se agitó vigorosamente

durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se basificó cuidadosamente con NaOH 10 M, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto **251c** en forma de un aceite incoloro (8 g). LCMS ($M+H^+$): 219.

Etapa 3: Preparación de 2-((2S,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)isoindolin-1,3-diona (compuesto 251d)

A una mezcla de (2R,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (compuesto **251c**, 8 g, 36,5 mmol), isoindolin-1,3-diona (5,91 g, 40,2 mmol) y trifenilfosfina (12,5 g, 47,5 mmol) en THF (75 ml) se le añadió gota a gota DIAD (11,1 g, 54,8 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para dar el compuesto **251d** en forma de un sólido de color blanco (5 g). LCMS ($M+H^+$): 348.

Etapa 4: Preparación de (2S,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto 251e)

Una mezcla de 2-((2S,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)isoindolin-1,3-diona (compuesto **251d**, 5 g, 14,4 mmol) y Hidrazina hidrato (7,19 g, 144 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó a 80 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto **251e** en forma de un aceite de color ligeramente amarillo (3 g). LCMS ($M+H^+$): 218.

Etapa 5: Preparación de (2S,3S)-N-bencil-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto 251f)

Una mezcla de (2S,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto **251e**, 3 g, 13,8 mmol) y benzaldehído (1,61 g, 15,1 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió lentamente borohidruro sódico (624 mg, 16,5 mmol) a 0 ºC en 30 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para dar el compuesto **251f** en forma de un aceite de color amarillo claro (4 g). LCMS ($M+H^+$): 308.

Etapa 6: Preparación de (6S,7S)-5-bencil-3-bromo-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto 251h)

A una solución agitada de (2S,3S)-N-bencil-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-

amina (compuesto **251d**, 4 g, 13 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadieron paraformaldehído (1,95 g, 64,9 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (296 mg, 2,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y después el residuo se recogió en EtOAc, y se lavó con una solución ac. de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (heptano: EtOAc de 1:0 a 9:1) para dar el compuesto **251h** en forma de un aceite incoloro (2,3 g). LCMS ($M+H^+$): 320.

Etapa 7: Preparación de 1-((6S,7S)-5-bencil-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 251i)

Un vial para microondas de 10 ml se cargó con (6S,7S)-5-bencil-3-bromo-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **251h**, 300 mg, 0,94 mmol), yoduro de cobre (I) (35,7 mg, 0,19 mmol), carbonato potásico (388 mg, 2,81 mmol), pirrolidin-2-ona (159 mg, 1,87 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (33 mg, 0,38 mmol) y dioxano (5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 125 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y después se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 20 % al 50 % en hexanos, donde EtOAc contiene MeOH al 10 %) para dar el compuesto **251i** (200 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 325.

Etapa 8: Preparación de 6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S,7S)-terc-butilo (compuesto 251j)

Una mezcla de 1-((6S,7S)-5-bencil-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **251i**, 200 mg, 616 µmol), Boc_2O(402 mg, 1,8 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (43,3 mg, 61,6 µmol) en EtOH (50 ml) se agitó a 50 ºC durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto **251j** (200 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 335.

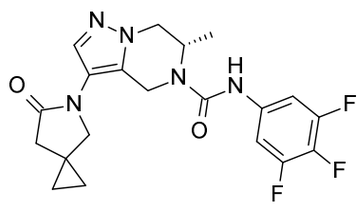
Etapa 9: Preparación de (6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 251)

Una solución de 6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S,7S)-terc-butilo (compuesto **251j**, 200 mg, 0,60 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DMF (5 ml), al que se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (386 mg, 2,99 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (192 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se

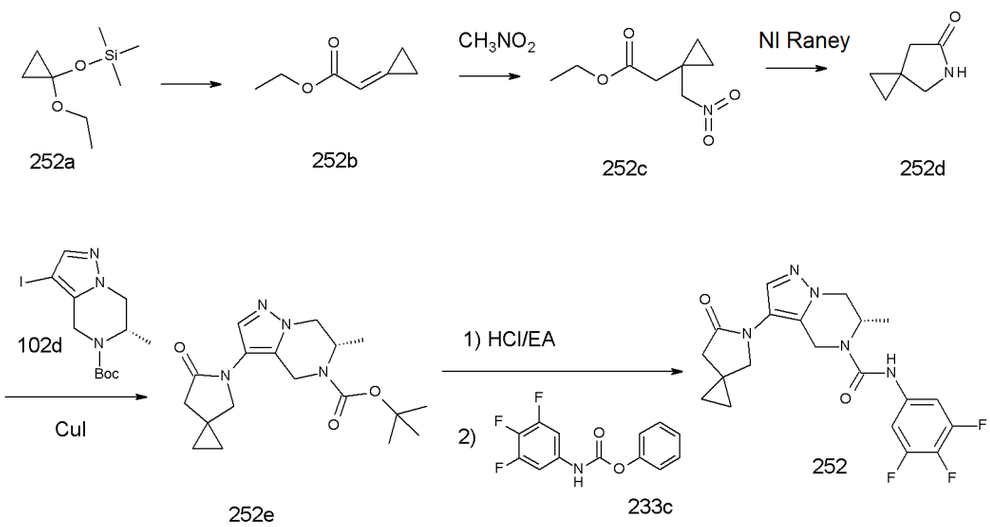
diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el **Ejemplo 251** (100 mg) en forma de un polvo de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 5,06 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,25 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 252:

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 5-azaespiro[2,4]heptan-6-ona (compuesto 252d)

Etapa 1: Una solución de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (compuesto **252a**, 50 g, 287 mmol) en MeOH (150 ml) se agitó a 20 ºC durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (500 ml). A la solución anterior se le añadió ácido benzoico (7,0 g, 57,4 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC con agitación, y después se añadió una solución de (carbetoximetileno)trifenilfosforano (100 g, 287 mmol) en tolueno (1200 ml) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-ciclopropilidenoacetato de etilo (compuesto **252b**, 6 g) en forma

de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de 2-ciclopropilidenoacetato de etilo (compuesto **252b**, 5,0 g, 39,7 mmol) en nitrometano (50 ml) y THF (50 ml) se le añadió DBU (4,96 g, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **252c** en forma de un aceite incoloro (3,5 g).

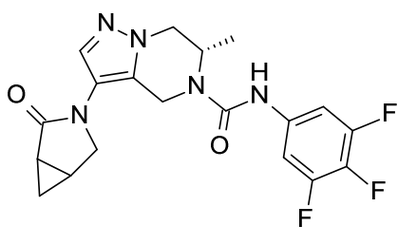
Etapa 3: Una mezcla de 2-[1-(nitrometil)ciclopropil]acetato de etilo (compuesto **252c**, 3,5 g, 18,7 mmol) y Ni Raney (500 mg) en MeOH (70 ml) se agitó a 50 ºC en 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metil terc-butil éter y PE para dar el compuesto **252d** en forma de un sólido de color blanco (850 mg). LCMS ($M+H^+$): 112.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 252)

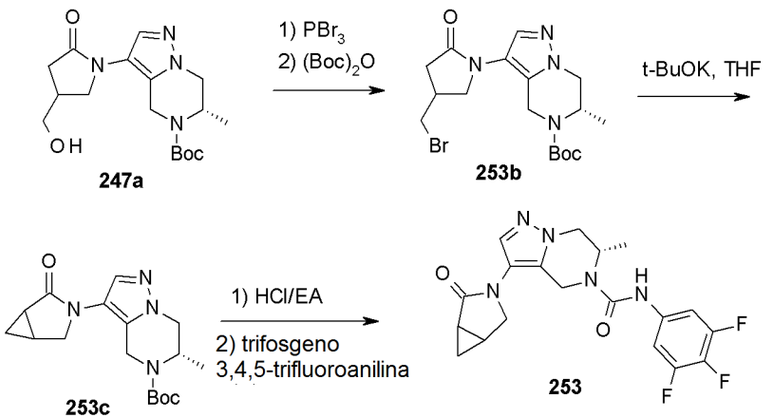
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5-azaespiro[2,4]heptan-6-ona (compuesto **252d**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 252** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 420. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 5,21 - 5,02 (m, 2H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 4,01 (dd, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 0,91 - 0,74 (m, 4H).

Ejemplo 253:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(bromometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 253b)

A una solución de (6S)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **247a**, 50,0 mg, 0,14 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió gota a gota PBr_3 (43,0 mg, 0,16 mmol) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 12 horas. La reacción se interrumpió por H_2O (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un producto en bruto. A una solución del producto en bruto (40,0 mg, 0,11 mmol) en dioxano (5,0 ml) se le añadieron $(Boc)_2O$ (28,34 mg, 0,13 mmol) y una solución de $NaHCO_3$ (10 mg) en H_2O (5,0 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **253b** (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 413.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 253c)

A una solución de (6S)-3-[4-(bromometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **253b**, 20 mg, 0,05 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de t-BuOK en THF (0,1 ml, 1,0 mol/l) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se añadieron H_2O (10 ml) y EtOAc (50 ml), y la fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto **253c** (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 333.

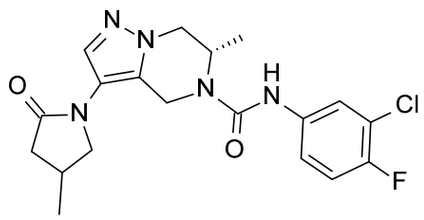
Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 253)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del

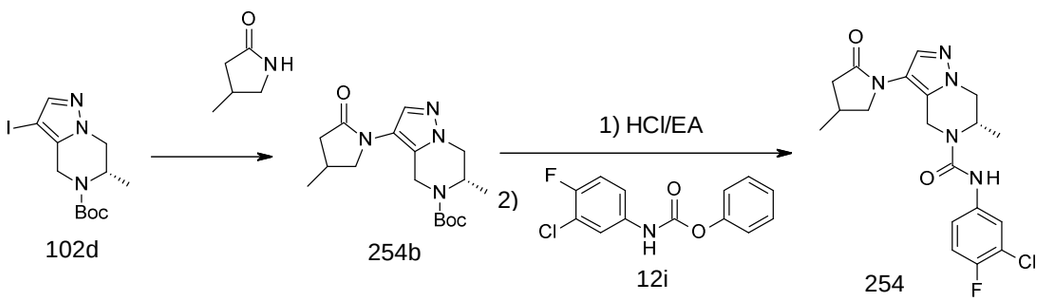
Ejemplo 11 por 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **253c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El Ejemplo **253** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (s, 0,5H), 9,08 (s, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,54 (s, 0,5H) 7,46 - 7,38 (m, 2H), 4,98 - 4,79 (m, 2H), 4,32 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 5,9, 10,2 Hz, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,22 - 1,06 (m, 4H), 0,77 - 0,71 (m, 1H).

Ejemplo 254:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

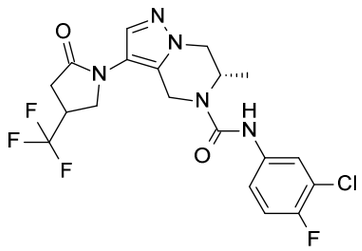


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 254)

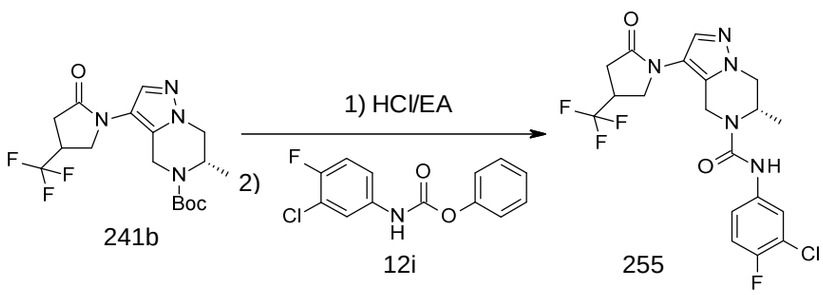
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-metilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 254** se obtuvo en forma de un sólido (48 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 5,08 - 4,94 (m, 2H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 6H).

Ejemplo 255:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



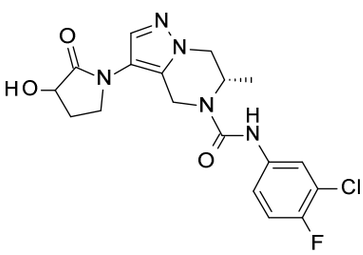
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

(Ejemplo 255)

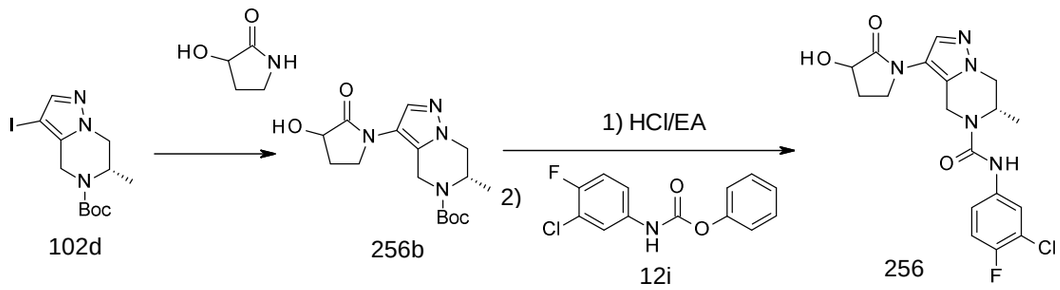
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 255** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS ($M+H^+$): 460. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 3H)

Ejemplo 256:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

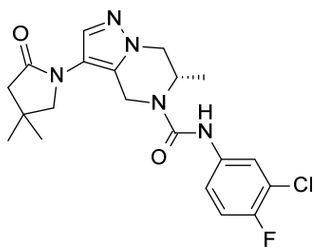


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 256)

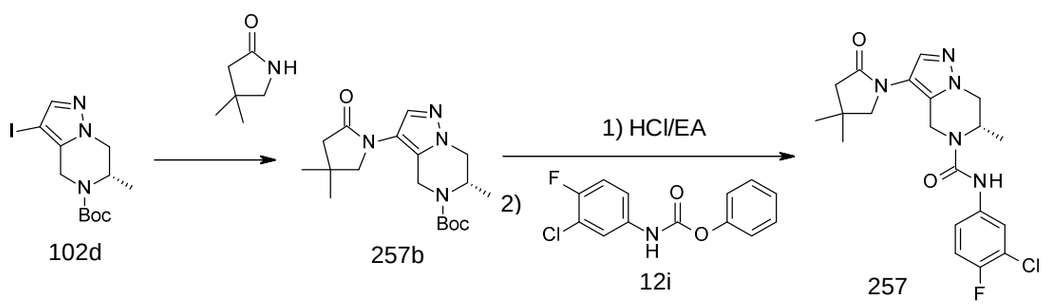
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 3-hidroxilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 256** se obtuvo en forma de un sólido (18 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,99 – 4,97 (m, 1H), 4,58 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 1,0, 12,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo 257:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

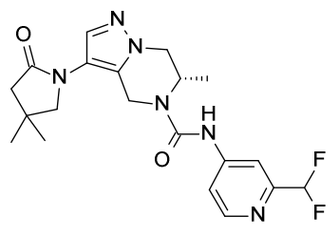


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 257)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 257** se obtuvo en forma de un sólido (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 420. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,34 - 7,31(m, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,51 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 9H)

Ejemplo 258:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

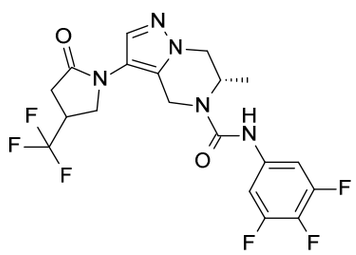


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 258)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 258** se obtuvo en forma de un sólido (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 419. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,3, 5,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,67 (t, J = 54 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 9H)

Ejemplo 259:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



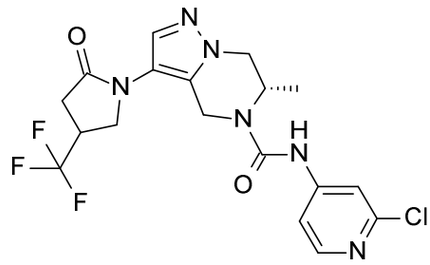
Preparación de 6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (

Ejemplo 259）

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3,4,5-trifluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 259** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (38 mg). LCMS ($M+H^+$): 462. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 3H)

Ejemplo 260:

(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

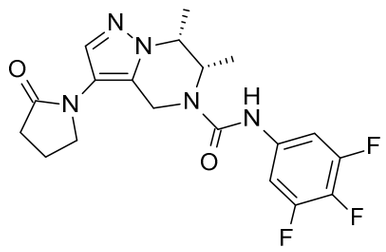


Preparación de (6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-[2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida（Ejemplo 260）

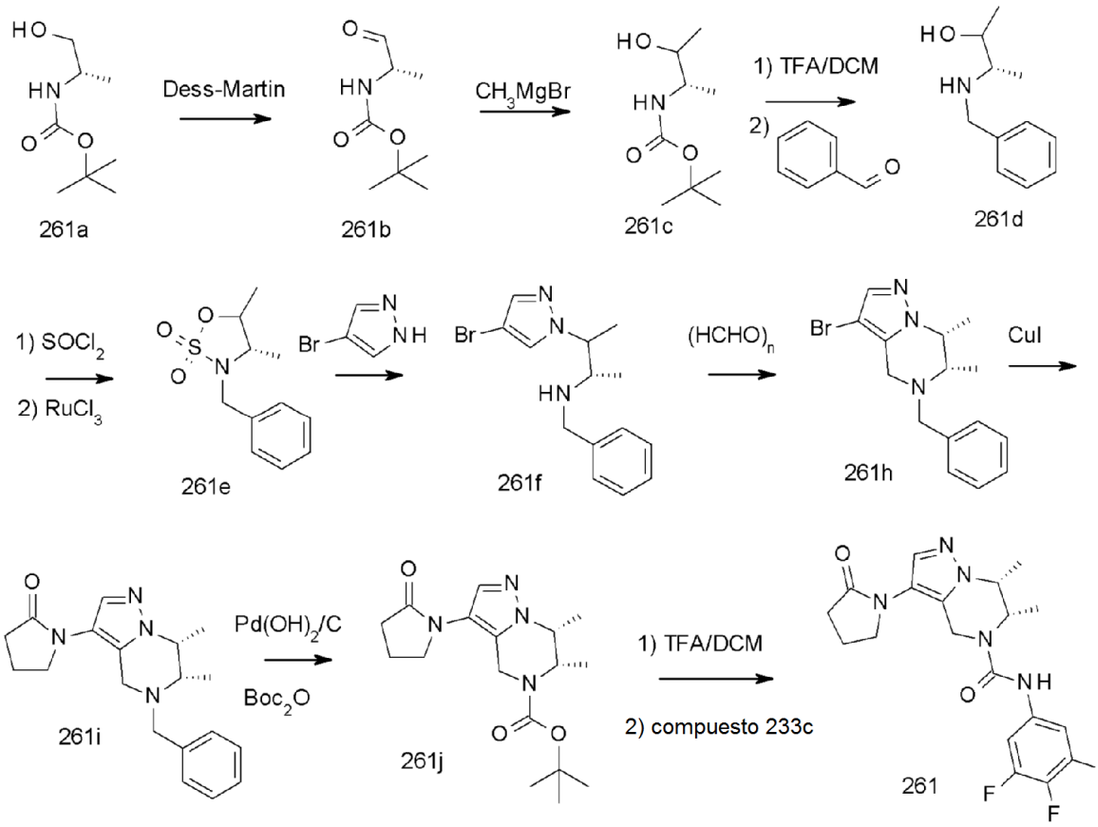
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y N-(2-cloro-4-piridil)carbamato de fenilo en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **260** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg). LCMS ($M+H^+$): 443. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,55 - 4,52 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 1,31 - 1,28 (m, 3H)

Ejemplo 261:

(6S,7R)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (compuesto 261b)

A una solución de (1-hidroxipropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (compuesto **261a**, 8,76 g, 50 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió lentamente peryodinano de Dess-Martin (31,8 g, 75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto **261b** en forma de un aceite incoloro (10 g).

Etapa 2: Preparación de ((2S)-3-hidroxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo (compuesto 261c)

A una solución de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (compuesto **261b**, 8,66 g, 50 mmol) en THF (100 ml) se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (150 ml, 150 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 2 horas y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se vertió en

200 ml de salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto **261c** en bruto en forma de un aceite incoloro (9 g). LCMS ($M+H^+$): 190.

Etapa 3: Preparación de terc-butil (3S)-3-(bencilamino)butan-2-ol (compuesto 261d)

Una mezcla de ((2S)-3-hidroxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo (compuesto **261c**, 8 g, 25,4 mmol) y ácido trifluoroacético (28,9 g, 19,5 ml, 254 mmol) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml), al que se le añadieron benzaldehído (2,69 g, 25,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (10,8 g, 50,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc (200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 20 % al 80 % en hexanos) para dar el compuesto **261d** en forma de un aceite de color amarillo claro (2 g). LCMS ($M+H^+$): 180.

Etapa 4: Preparación de 2,2-dióxido de (5S)-3-bencil-4,5-dimetil-1,2,3-oxatiazolidina (compuesto 261e)

Una solución de $SOCl_2$ (1,46 g, 896 µl, 12,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota a una mezcla agitada de (3S)-3-(bencilamino)butan-2-ol (compuesto **261d**, 2 g, 11,2 mmol), imidazol (3,8 g, 55,8 mmol) y trietilamina (3,95 g, 39 mmol) en DCM (50 ml) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. A una solución agitada del residuo en bruto en acetonitrilo (100 ml) a 0 ºC se le añadieron secuencialmente peryodato sódico (3,82 g, 17,9 mmol), agua (75 ml) y cloruro de rodio (III) (233 mg, 1,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 horas. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto **261e** en forma de un aceite incoloro (3 g), LCMS ($M+H^+$): 242.

Etapa 5: Preparación de (2S)-N-bencil-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto 261f)

Una mezcla de 2,2-dióxido de (5S)-3-bencil-4,5-dimetil-1,2,3-oxatiazolidina (compuesto **261e**, 3 g, 10,6 mmol), 4-bromo-1H-pirazol (3,11 g, 21,1 mmol) y Cs_2CO_3 (6,89 g, 21,1 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente

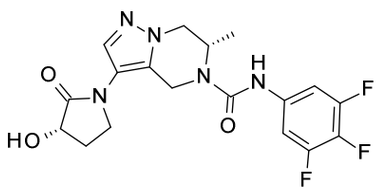
durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y H_2SO_4 ac. al 20 % (150 ml, 1:1) y se agitó vigorosamente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se basificó cuidadosamente con NaOH 10 M, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 20 % al 60 % en hexanos) para dar el compuesto **261f** en forma de un aceite incoloro (1 g). LCMS ($M+H^+$): 308.

Preparación de (6S,7R)-6,7-dimetil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 261)

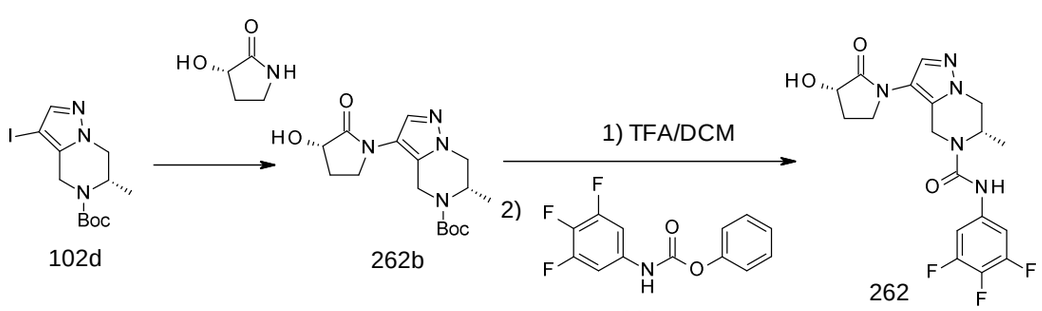
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 251** usando (2S)-N-bencil-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto **261f**) en lugar de (2S,3S)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butan-2-amina (compuesto **251e**). El Ejemplo **261** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,00 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 4,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 262:

(6S)-3-[(3S)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-[(3S)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 262)

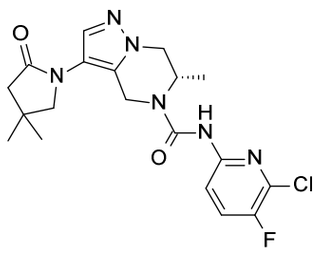
Etapa 1: En un vial para microondas de 25 ml se añadieron 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (150 mg, 413 µmol),

(S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (83,5 mg, 826 µmol), yoduro de cobre (I) (15,7 mg, 82,6 µmol), fosfato potásico (175 mg, 826 µmol) y (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (18,9 mg, 165 µmol) en dioxano (15 ml). El vial se tapó y se calentó en el microondas a 120 ºC durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para dar el compuesto **262b** en forma de un aceite de color pardo claro (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 337.

Etapa 2: Una mezcla de 3-((S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (200 mg, 595 µmol) en DCM (10 ml) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DMF (3 ml), al que se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (384 mg, 2,97 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (191 mg, 713 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el **Ejemplo 262** en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,03 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,58 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 1,0, 12,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 263:

(6S)-N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



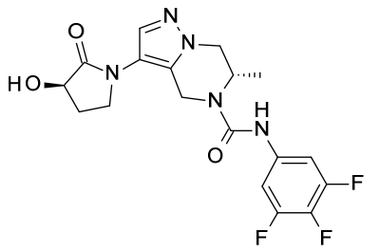
Preparación de (6S)-N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 263)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de fenilo (compuesto **140d**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 263** se obtuvo en forma de

un sólido (22 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 5,07 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,52 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 1,0, 12,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 9H)

Ejemplo 264:

(6S)-3-[(3R)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

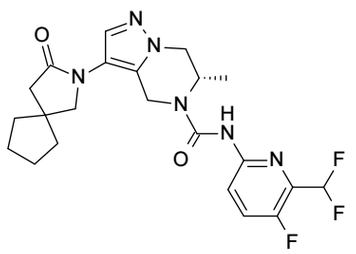


Preparación de (6S)-3-[(3R)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 264)

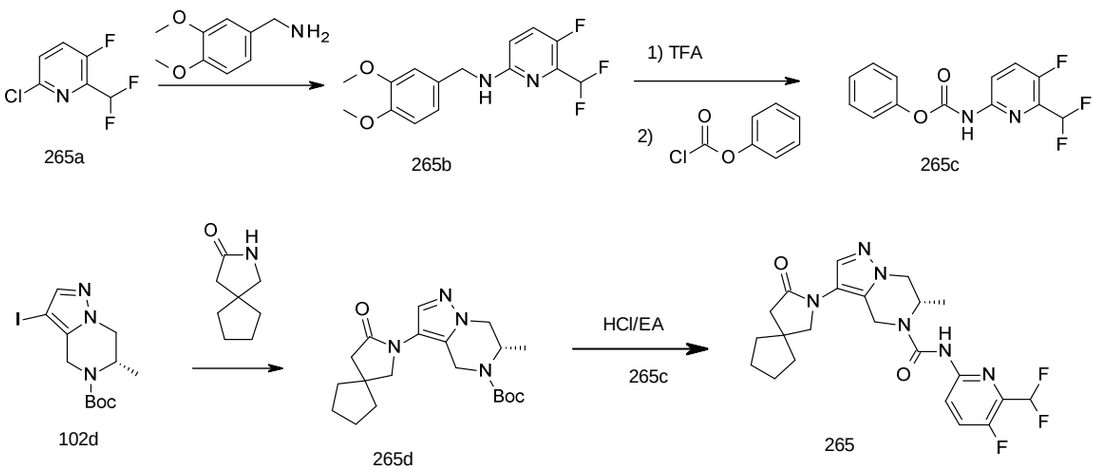
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (3R)-3-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 264** se obtuvo en forma de un sólido (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 5,10 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,98 - 4,95 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 1,3, 12,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo 265:

(6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 6-(difluorometil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-5-fluoropiridin-2-amina (compuesto 265b)

A una mezcla de 3,4-dimetoxibencilamina (752 mg, 4,5 mmol) y 6-cloro-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (545 mg, 3,0 mmol) en dioxano (15,0 ml) se le añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (137 mg, 0,15 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (174 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con hielo-agua. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **265b** (375 mg). LCMS ($M+H^+$): 313.

Preparación de (6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de fenilo (compuesto 265c)

La mezcla de reacción del compuesto 6-(difluorometil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-5-fluoropiridin-2-amina (compuesto **265b**, 312 mg, 1,0 mmol) y ácido trifluoroacético (3,0 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (3,0 ml), al que se le añadieron DIPEA (1,0 ml, 5,83 mmol) y cloroformiato de fenilo (235 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **265c** (141 mg). LCMS ($M+H^+$): 283.

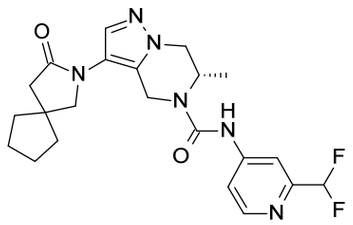
Preparación de (6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 265)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 2-azaespiro[4,4]nonan-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y (6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de fenilo (compuesto **265c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 265** se

obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 463. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,04 (dd, J = 3,4, 9,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,83 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,3, 12,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,80 - 3,63 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,79 (s, 8H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 266:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

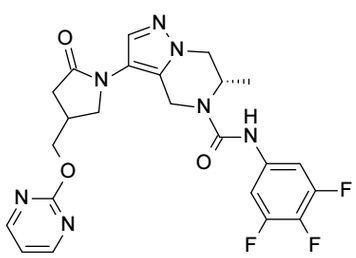


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 266)

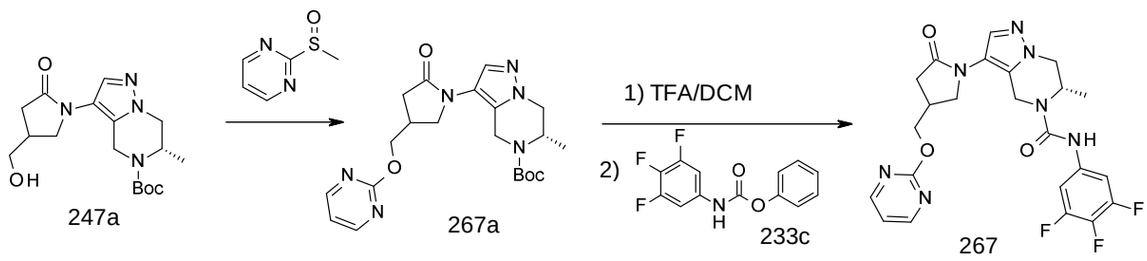
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 2-azaespiro[4,4]nonan-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 266** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (44 mg). LCMS ($M+H^+$): 445. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,3, 5,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,79 (s, 8H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 267:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-iloximetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 6-metil-3-(2-oxo-4-((pirimidin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 267a)

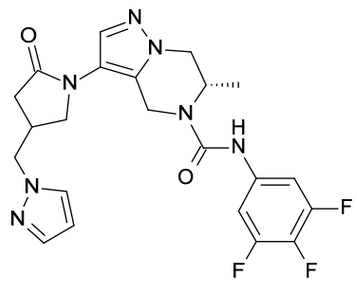
Un vial de 10 ml se cargó con 3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **247a**, 105 mg, 300 µmol,), 2-(metilsulfinil)pirimidina (63,9 mg, 449 µmol), carbonato potásico (82,8 mg, 599 µmol) y dioxano (5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y después se concentraron para dar el compuesto **267a** en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (100 mg). LCMS ($M+H^+$): 429.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-iloximetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 267)

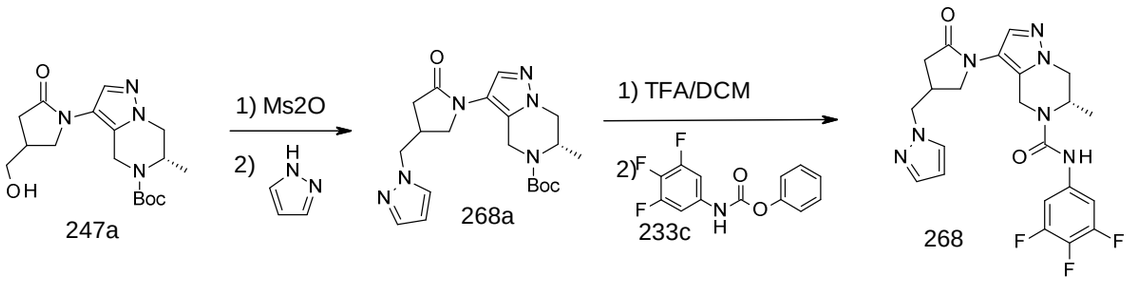
Una solución de 6-metil-3-(2-oxo-4-((pirimidin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **267a**, 100 mg, 233 µmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (4,96 g, 43,5 mmol) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF (5 ml), al que después se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (151 mg, 1,17 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (74,8 mg, 280 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 267** en forma de un sólido de color blanco (58 mg). LCMS ($M+H^+$): 502. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,59 (dd, J = 3,4, 4,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,14 (dt, J = 1,5, 4,9 Hz, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 3H), 4,30 (dd, J = 4,2, 12,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,59 - 2,53 m, 1H), 1,28-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 268:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 268a)

A una mezcla de 3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **247a**, 200 mg, 571 µmol) y DIPEA (221 mg, 1,71 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (199 mg, 1,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de H_2O y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un aceite. A una solución del aceite en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1H-pirazol (47,7 mg, 700 µmol) y Cs_2CO_3 (342 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **268a** en forma de un aceite incoloro. LCMS ($M+H^+$): 401.

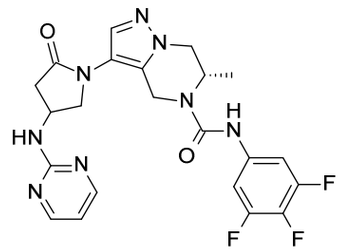
Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 268)

Una solución de 3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **268a**, 100 mg, 250 µmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se concentró. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), al que se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (161 mg, 1,25 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (80,1 mg, 300 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 268** en forma de un sólido de color blanco (60 mg).

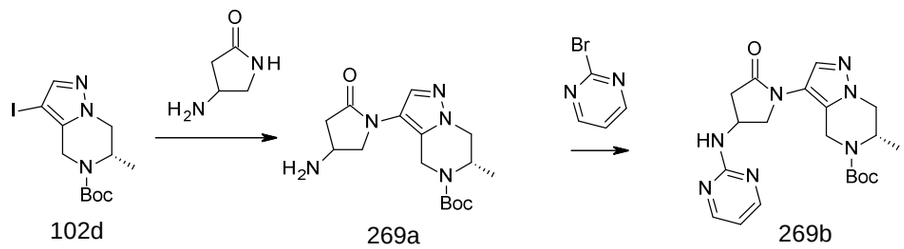
LCMS ($M+H^+$): 474. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,22 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 7,9, 10,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 5,3, 10,0 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 9,0, 17,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 6,2, 17,4 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

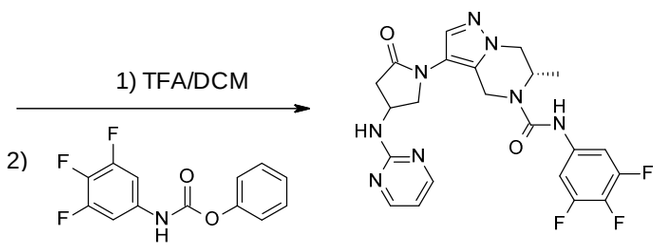
Ejemplo 269:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:





Etapa 1: Preparación de 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 269a)

Una mezcla de 4-aminopirrolidin-2-ona (276 mg, 2,75 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (1 g, 2,75 mmol), fosfato potásico (877 mg, 4,13 mmol), yoduro de cobre (I) (210 mg, 1,1 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (157 mg, 1,1 mmol) en DMSO (5 ml) se calentó en microondas a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM/iPrOH (v/v = 5:1, 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH del 10 % al 30 % en DCM) para

dar el compuesto **269a** en forma de un aceite incoloro (500 mg). LCMS ($M+H^+$): 336.

Etapa 2: Preparación de 6-metil-3-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 269b)

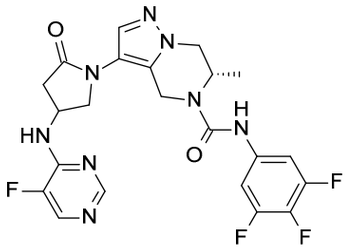
A una mezcla de 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269a**, 339 mg, 1,01 mmol) en dioxano seco se le añadieron 2-bromopirimidina (209 mg, 1,31 mmol) y DIPEA (392 mg, 3,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró. Después, el residuo obtenido se recogió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **269b** en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 414.

Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 269)

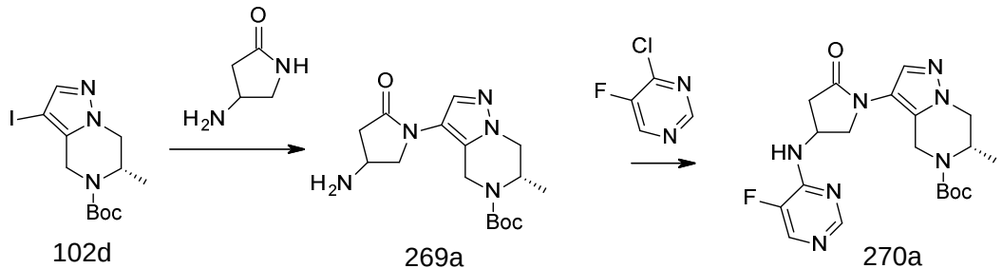
Una solución de 6-metil-3-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269b**, 418 mg, 1,01 mmol) en TFA (4 ml) y DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en DCM, al que se le añadieron (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (405 mg, 1,52 mmol) y DIPEA (1,31 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, la mezcla de reacción se purificó mediante purificación por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 269** en forma de un sólido de color blanco (40 mg). LCMS ($M+H^+$): 487. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 6,57 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 2,4, 17,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 5,1, 17,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 0,8, 12,8 Hz, 1H), 3,65 (dt, J = 4,1, 9,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 8,4, 17,1 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 4,9, 17,4 Hz, 1H), 1,16 -1,13 (m, 3H).

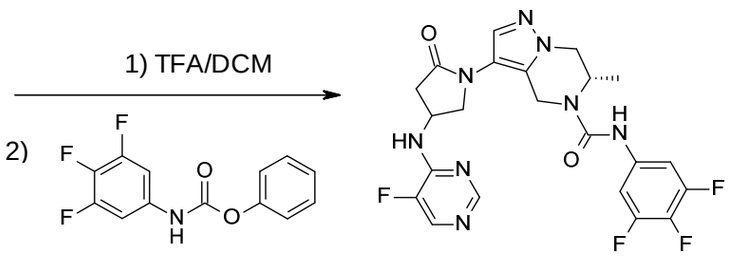
Ejemplo 270:

(6S)-3-[4-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



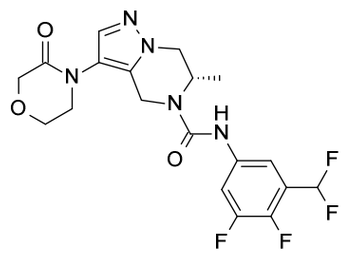


Preparación del Ejemplo 270

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 269** usando 4-cloro-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-cloro-pirimidina. El **Ejemplo 270** se obtuvo en forma de un sólido (300 mg). LCMS ($M+H^+$): 505. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 - 8,31 (m, 1H), 8,23 - 8,02 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 4,52 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,06 (ddd, J = 1,6, 8,6, 17,5 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 271:

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



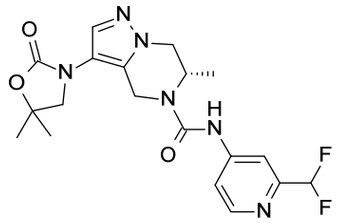
Preparación de (6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo

271)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **239a**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 271** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45 mg). LCMS ($M+H^+$): 442. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 6,86 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 1H), 4,90 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 3H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 272:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

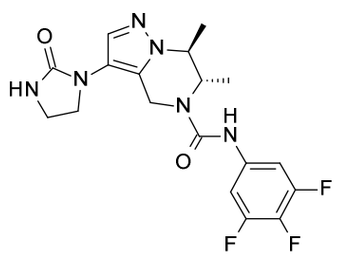


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 272)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El Ejemplo **272** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,88 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,72 (t, J = 55 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,55 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

Ejemplo 273:

(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

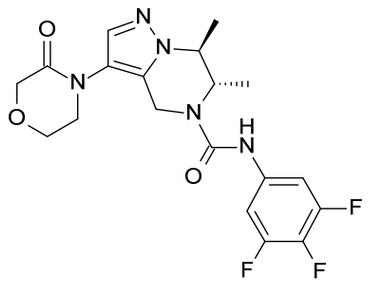


Preparación de (6S,7S)-6,7-dimetil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 273)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 251** usando imidazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 273** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 409. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,11 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,43 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,00 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,66 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 274:

(6S,7S)-6,7-dimetil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

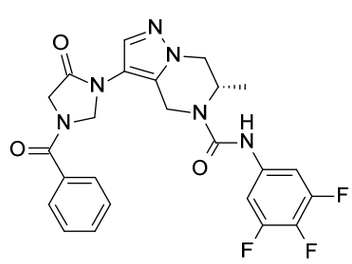


Preparación de (6S,7S)-6,7-dimetil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 274)

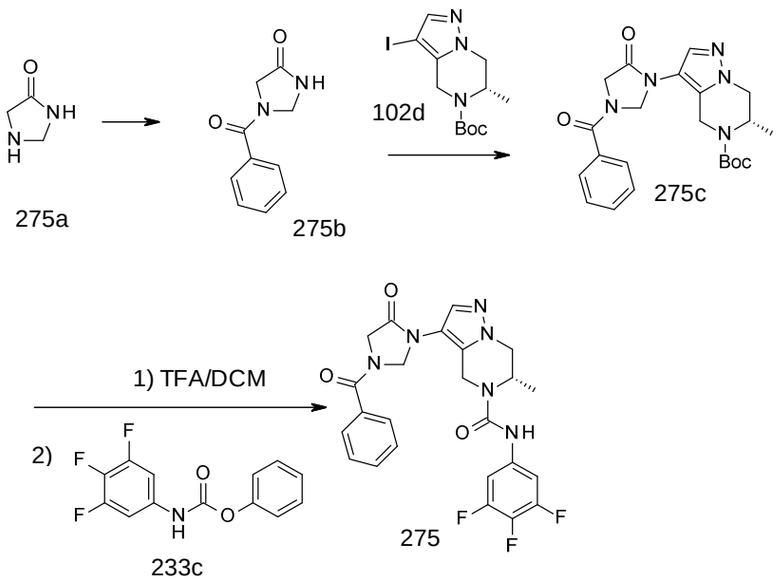
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 251** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 274** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 4,88 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo 275:

(6S)-3-(3-benzoil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-benzoilimidazolidin-4-ona (compuesto 275b)

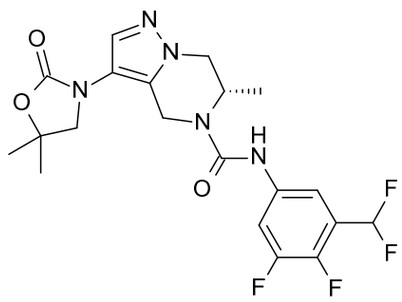
A una suspensión de imidazolidin-4-ona (861 mg, 10 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) en THF (30 ml) se le añadió lentamente cloruro de benzoílo (1,41 g, 10 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, el sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **275b** en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (1,5 g). LCMS ($M+H^+$): 191.

Preparación de (6S)-3-(3-benzoil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 275)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 262** usando 1-benzoilimidazolidin-4-ona (compuesto **275b**) en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 275** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (36 mg). LCMS ($M+H^+$): 499. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,77 (s a, 1H), 7,65 - 7,62(m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,35 - 5,23 (m, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 3H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 1,30-1,26 m, 3H).

Ejemplo 276:

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

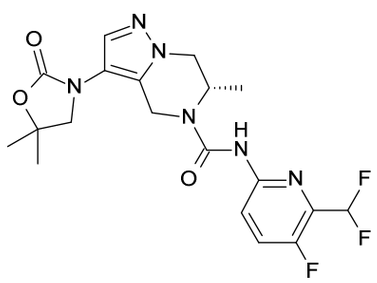


Preparación de (6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 276)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **239a**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 276** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28 mg). LCMS ($M+H^+$): 456. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,78 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 1,0, 12,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 277:

(6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



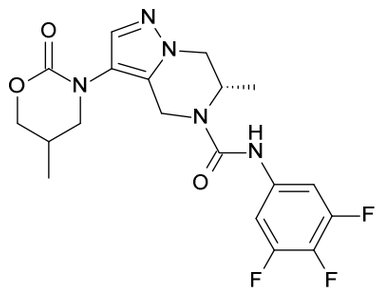
Preparación de (6S)-N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 277)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y N-[6-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **265b**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 277** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 439. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ

ppm 8,06 (dd, J = 3,3, 9,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,84 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,58 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,6, 12,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,83 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 278:

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

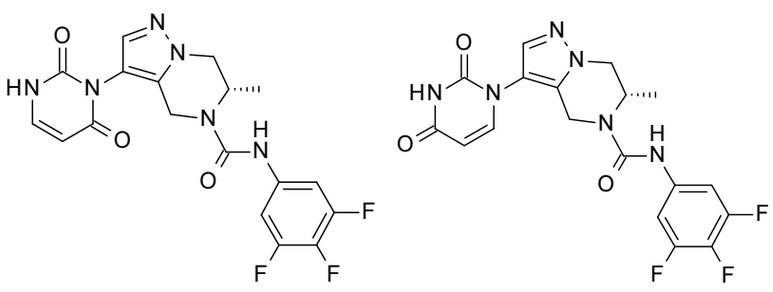


Preparación de (6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 278)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5-metil-1,3-oxazinan-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 278** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (70 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 4,84 (dd, J = 6,1, 16,8 Hz, 2H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 9,3, 11,4, 15,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 1,15 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

Ejemplo 279 y Ejemplo 280:

(6S)-3-(2,4-dioxo-1H-pirimidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida y **(6S)-3-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida**



Preparación de (6S)-3-(2,4-dioxo-1H-pirimidin-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida y **(6S)-3-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida**

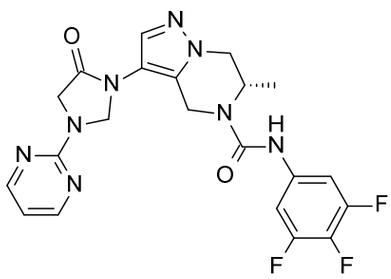
Los compuestos del título se prepararon de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 1H-pirimidin-2,4-diona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**).

El **Ejemplo 279** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,23 (dd, J = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 4,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

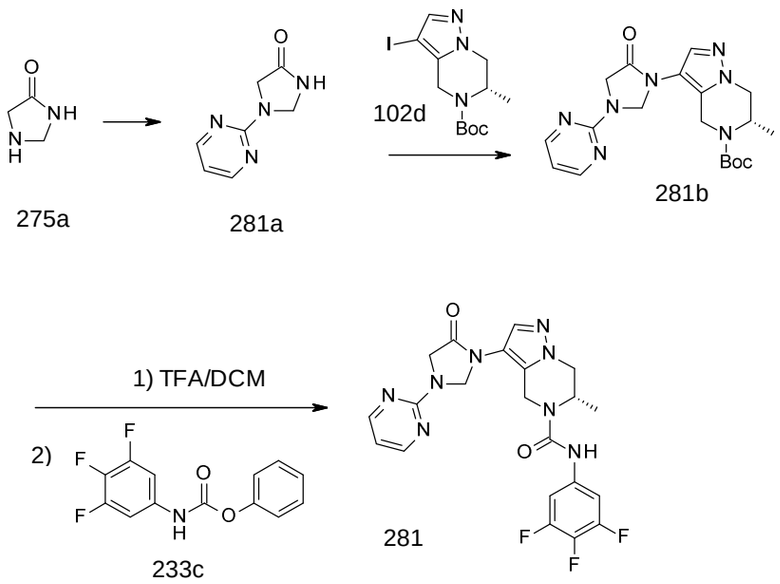
El **Ejemplo 280** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,24 (dd, J = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,97 (m, 2H), 4,47 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 281:

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-3-pirimidin-2-il-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-(pirimidin-2-il)imidazolidin-4-ona (compuesto 281a)

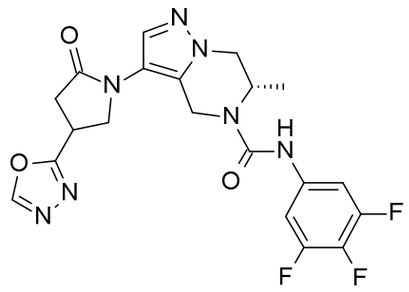
Una mezcla de clorhidrato de imidazolidin-4-ona (500 mg, 4,08 mmol), 2-bromopirimidina (973 mg, 6,12 mmol) y carbonato potásico (1,69 g, 12,2 mmol) en dioxano (15 ml) se calentaron a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH del 10 % al 20 % en DCM) para dar el compuesto **281a** en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 165.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(5-oxo-3-pirimidin-2-il-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 281)

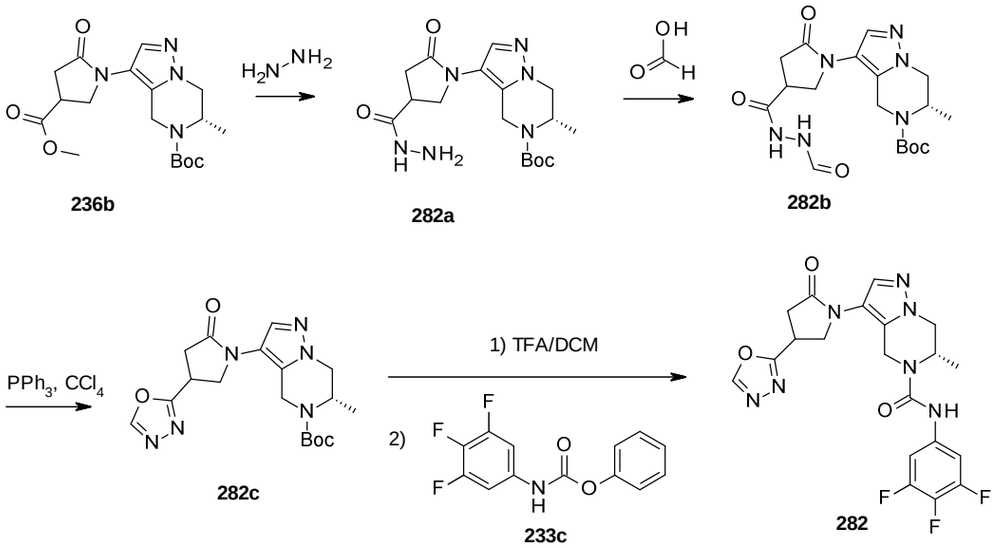
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 262** usando 1-(pirimidin-2-il)imidazolidin-4-ona (compuesto **281a**) en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 281** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 499. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,83 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 2H), 5,12 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,58 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 3H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 282:

(6S)-6-metil-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(hidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 282a)

Una mezcla de 3-(4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (1,0 g, 2,64 mmol) y hidrazina hidrato (1,32 g, 26,4 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 85 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **282a** en bruto en forma de un sólido de color blanco (0,9 g). LCMS ($M+H^+$): 379.

Etapa 2: Preparación de 3-(4-(2-formilhidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 282b)

Una mezcla de 3-(4-(hidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282a**, 500 mg, 1,32 mmol) y HCOOH (2 ml) en DCM (10 ml)se agitó a 50 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **282b** en bruto en forma de un sólido de color blanco (0,55 g). LCMS ($M+H^+$): 407.

Etapa 3: Preparación de 3-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 282c)

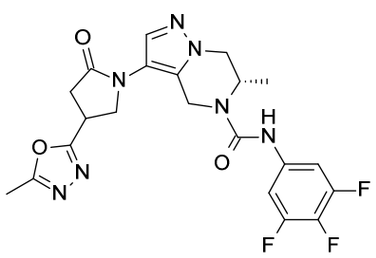
Una mezcla de 3-(4-(2-formilhidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282b**, 500 mg, 1,23 mmol), trifenilfosfina (1,94 g, 7,38 mmol), trietilamina (622 mg, 6,15 mmol) y CCl_4 (1,89 g, 12,3 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en EtOAc) para dar el compuesto **282c** en forma de un aceite incoloro (0,3 g). LCMS ($M+H^+$): 389.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 282)

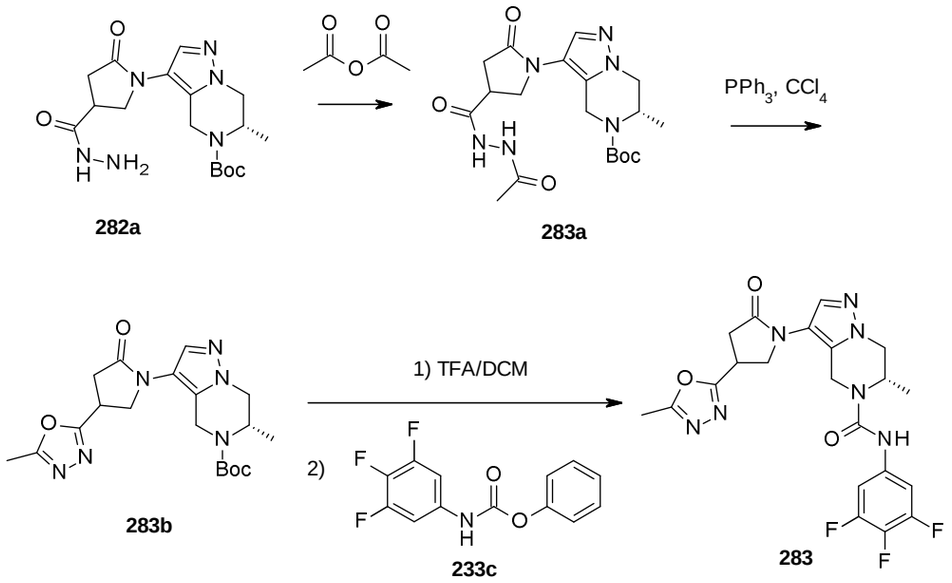
Una solución de 3-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282c**, 300 mg, 0,77 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (5 ml), al que después se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (499 mg, 3,86 mmol), y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (248 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 282** en forma de un sólido de color blanco (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 462. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,99 (s, 0,5H), 8,98 (s, 0,5H) 7,68 (s, 0,5H), 7,67 (s, 0,5H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 12,2, 16,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 8,0, 16,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 3H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 283:

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



282a 283a 283b 233c 283

Preparación de (6S)-3-[4-(acetamidocarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 283a)

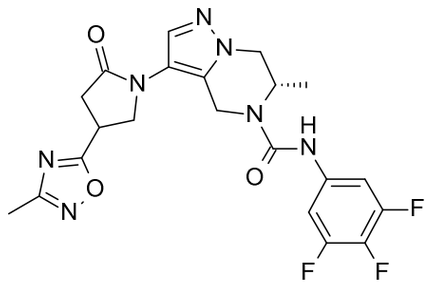
Una mezcla de anhídrido acético (162 mg, 1,59 mmol) y 3-(4-(hidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282a**, 300 mg, 793 µmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **283a** en forma de un sólido de color blanco (350 mg). LCMS ($M+H^+$): 421.

Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 283)

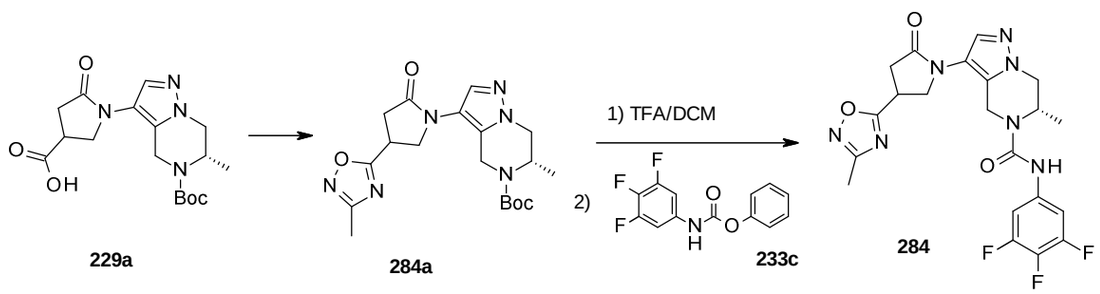
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 282** usando (6S)-3-[4-(acetamidocarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **283a**) en lugar de 3-(4-(2-formilhidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo **(compuesto 282b)**. El **Ejemplo 283** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,10 - 4,93 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 7,3, 17,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 3H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,57 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 284:

(6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 284a)

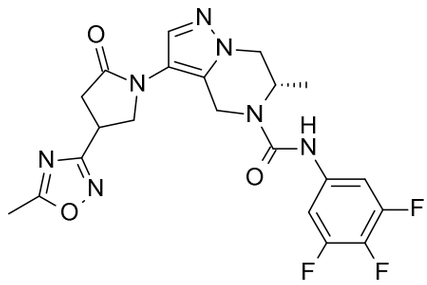
Una mezcla del compuesto N'-hidroxiacetimidamida (915 mg, 12,3 mmol), ácido 1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **229a**, 3 g, 8,23 mmol), EDCI (2,37 g, 12,3 mmol), DIPEA (10,6 g, 82,3 mmol) y HOBt (334 mg, 2,47 mmol) en DCE (20 ml) se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **284a** en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS ($M+H^+$): 403.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 284)

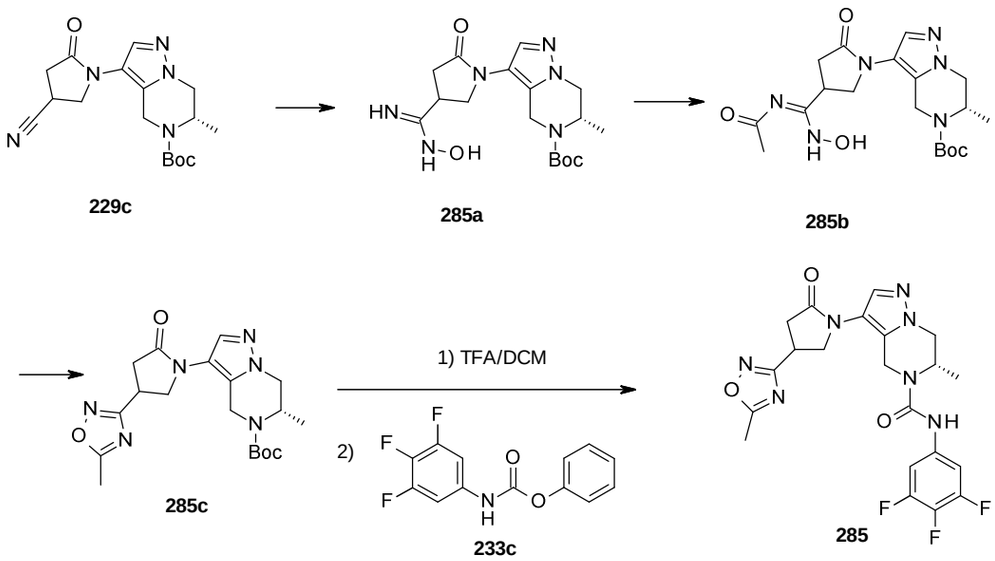
La retirada de protección Boc en condiciones ácidas y condensación con (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo se realizaron de forma análoga al Ejemplo **282** para dar el **Ejemplo 284** en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 9,4, 16,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 4,0, 17,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,05 (m, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,40 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 285:

(6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 285a)

Una mezcla de 3-(4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **229c**, 300 mg, 869 µmol), clorhidrato de hidroxilamina (60,4 mg, 869 µmol) y DIPEA (112 mg, 152 µl, 869 µmol) en EtOH se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **285a** en bruto en forma de un sólido de color blanco (330 mg). LCMS ($M+H^+$): 379.

Etapa 2: Preparación de 3-(4-N'-acetil-N-hidroxicarbamimidoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 285b)

Una mezcla de anhídrido acético (108 mg, 1,06 mmol) y 3-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **285a**, 200 mg, 529 µmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **285b** en forma de un aceite incoloro (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 421.

Etapa 3: Preparación de 6-metil-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-

oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 285c)

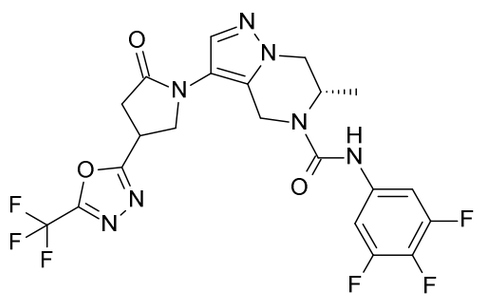
Una mezcla de 3-(4-N'-acetil-N-hidroxicarbamimidoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **285b**, 200 mg, 476 µmol) y piridina (5 ml) se agitó a 110 ºC durante 25 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **285c** en bruto en forma de un aceite de color pardo (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 403.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 285)

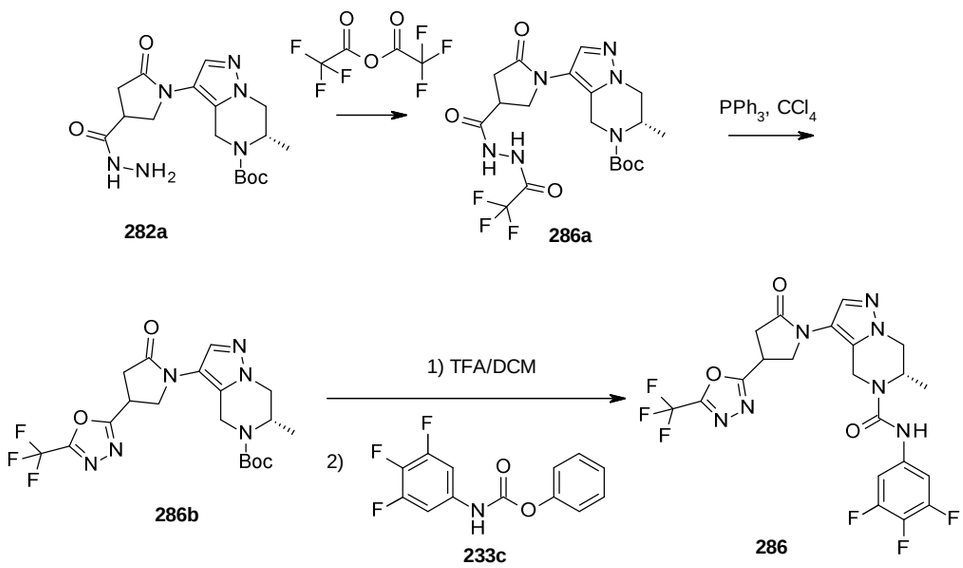
Una solución de 6-metil-3-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **285c**, 200 mg, 497 µmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml) y DCM (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se disolvió en DMF (3 ml), al que después se le añadieron DIPEA (321 mg, 2,48 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (159 mg, 596 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 285** en forma de un sólido de color blanco (120 mg). LCMS ($M+H^+$): 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 3,8, 17,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 8,8, 16,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,62 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,29-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 286:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



282a 286a 286b 233c 286

Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]carbamoil]pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 286a)

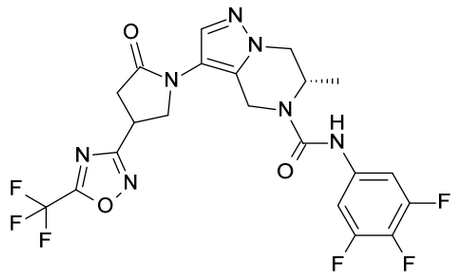
Una mezcla de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (167 mg, 793 µmol) y 3-(4-(hidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282a**, 150 mg, 396 µmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **286a** en bruto en forma de un sólido de color blanco (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 475.

Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 286)

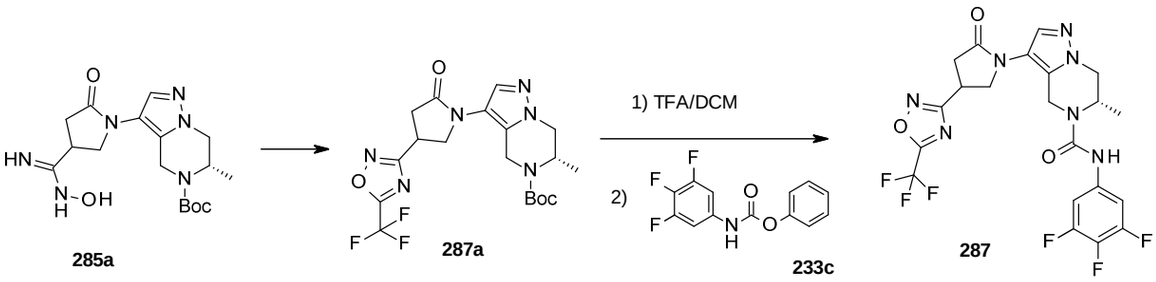
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 282** usando (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]carbamoil]pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **286a**) en lugar de 3-(4-(2-formilhidrazinacarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **282b**). El **Ejemplo 286** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg). LCMS ($M+H^+$): 530. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,69 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,12 - 5,00 (m, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 287:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

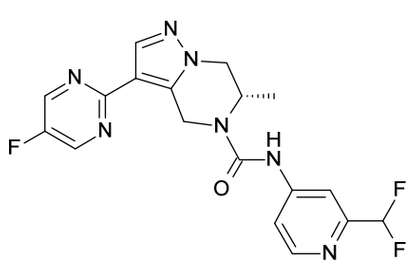


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 287)

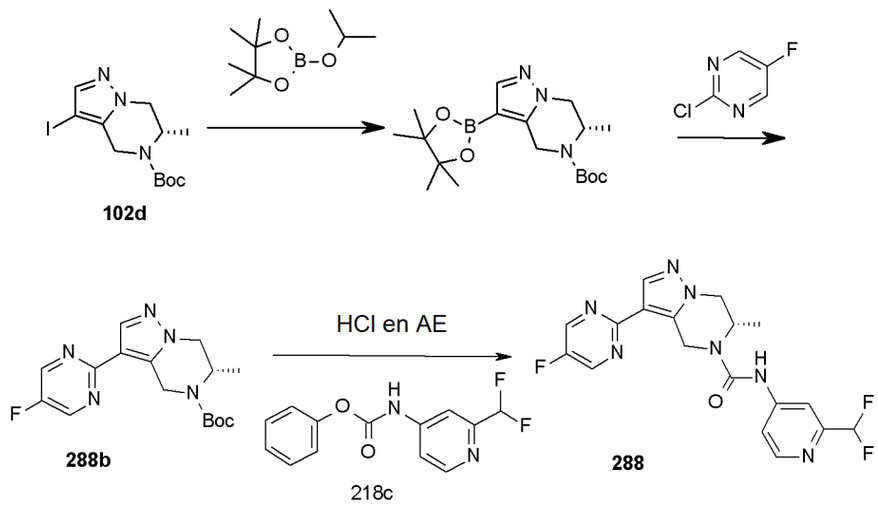
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 285** usando anhídrido 2,2,2-trifluoroacético en lugar de anhídrido acético. El **Ejemplo 287** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100 mg). LCMS ($M+H^+$): 530. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,69 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 12,4, 16,9 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 4,5, 17,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,05 (m, 3H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 288:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 288b):

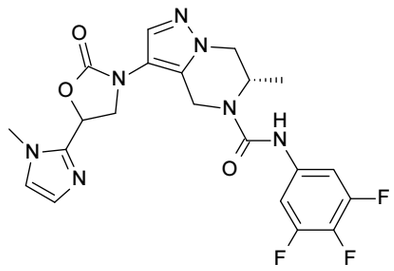
El compuesto **288b** se preparó de forma análoga al compuesto **67c** usando 2-cloro-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina. El compuesto **288b** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 334. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 5,40 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 288)

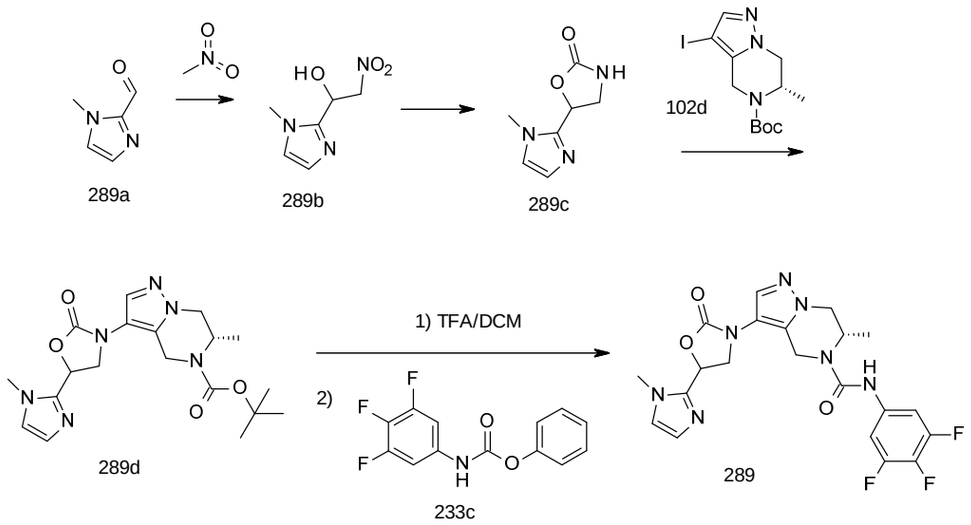
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **288b**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**). El **Ejemplo 288** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6 mg). LCMS ($M+H^+$): 390. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,63 (s, 2H), 8,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (t, J = 17,1 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,22 - 5,10 (m, 1H), 4,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 289:

(6S)-6-metil-3-[5-(1-metilimidazol-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-nitroetanol (compuesto 289b)

Una mezcla de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,1 g, 10 mmol), hidróxido de bario (171 mg, 1 mmol) y nitrometano (6,1 g, 100 mmol) en agua (20 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el compuesto **289b** en bruto (1,5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 5-(1-metilimidazol-2-il)oxazolidin-2-ona (compuesto 289c)

Una mezcla de 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-nitroetanol (compuesto **289b**, 1,5 g, 8,76 mmol), ácido clorhídrico (1,75 ml, 1 M) y Pd/C (187 mg, 1,75 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 50 ºC durante 16 horas en globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), al que se le añadieron lentamente trietilamina (887 mg, 8,76 mmol) y trifosgeno (1,04 g, 3,51 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en EtOAc) para dar el compuesto **289c** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 168.

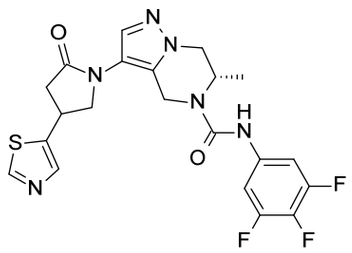
Preparación de (6S)-6-metil-3-[5-(1-metilimidazol-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-

il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 289)

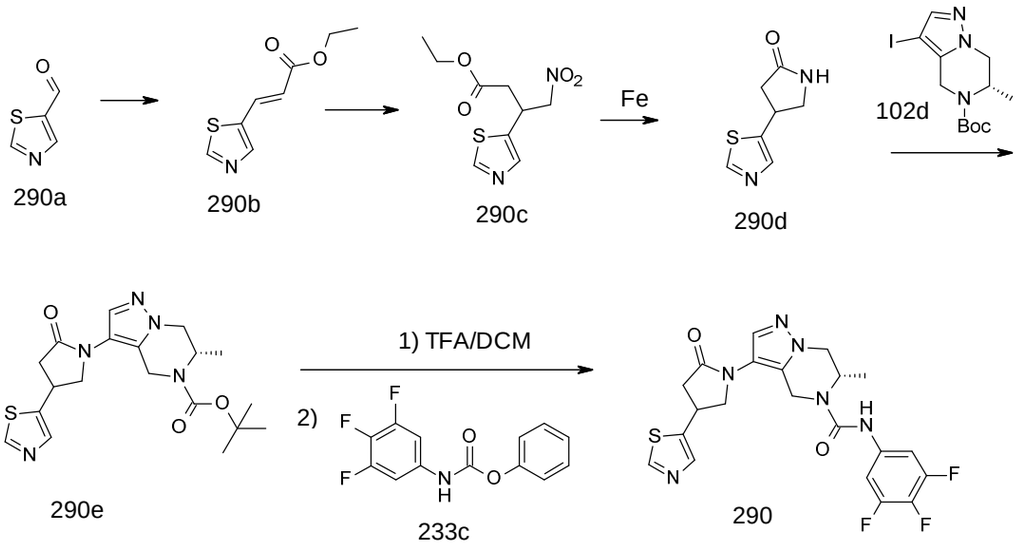
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 262** usando 5-(1-metilimidazol-2-il)oxazolidin-2-ona (compuesto **289c**) en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 289** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (83 mg). LCMS ($M+H^+$): 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,05 - 6,00 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 9,9, 16,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 4,71 - 4,53 (m, 2H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 290:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-(tiazol-5-il)acrilato de etilo (compuesto 290b)

Una mezcla de tiazol-5-carbaldehído (1,13 g, 10 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (3,48 g, 10 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 20 % al 30 % en hexanos) para dar el compuesto **290b** en forma de un aceite incoloro (1,8 g). LCMS ($M+H^+$): 184.

Preparación de 4-nitro-3-(tiazol-5-il)butanoato de etilo (compuesto 290c)

Una mezcla de 3-(tiazol-5-il)acrilato de etilo (compuesto **290b**, 0,91 g, 4,97 mmol), DBU (1,51 g, 9,93 mmol) y nitrometano (3,03 g, 49,7 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 10 % al 30 % en hexanos) para dar el compuesto **290c** en forma de un aceite de color amarillo claro (600 mg). LCMS ($M+H^+$): 245.

Preparación de 4-tiazol-5-ilpirrolidin-2-ona (compuesto 290d)

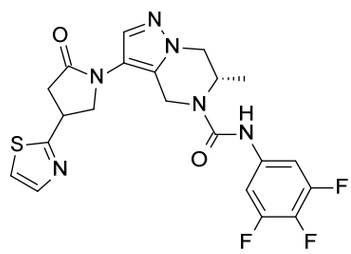
Una mezcla de 4-nitro-3-(tiazol-5-il)butanoato de etilo (366 mg, 1,5 mmol), Fe (418 mg, 7,49 mmol) y cloruro de amonio (401 mg, 7,49 mmol) en EtOH (10 ml)/agua (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10 % en DCM) para dar el compuesto **290d** en forma de un aceite de color amarillo claro (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 169.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 290)

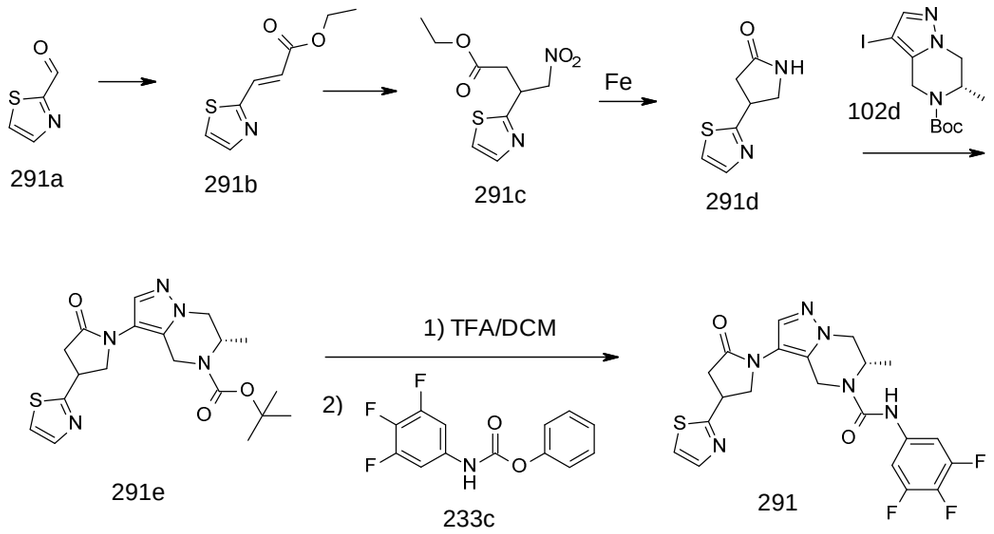
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 262** usando 4-tiazol-5-ilpirrolidin-2-ona (compuesto **290d**) en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 290** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 477. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 4,4, 16,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 5,6, 16,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 3H), 4,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 8,0, 17,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 7,2, 17,2 Hz, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 291:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 4-tiazol-2-ilpirrolidin-2-ona (compuesto 291d)

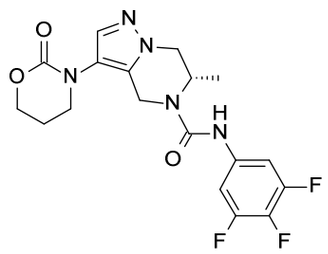
El compuesto **291d** se preparó de forma análoga al compuesto **290d** usando tiazol-2-carbaldehído en lugar de tiazol-5-carbaldehído. El compuesto **291d** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 169.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-tiazol-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 291)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 262** usando 4-tiazol-2-ilpirrolidin-2-ona (compuesto **291d**) en lugar de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 291** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 477. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,79 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,58 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 7,56 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 2,5, 16,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 2,1, 16,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 8,8, 17,1 Hz, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 292:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



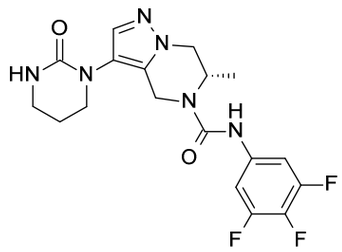
Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 292)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 1,3-oxazinan-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato

de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 292** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (25 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,02 - 4,92 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 3H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 1,0, 12,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 2,23 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 293:

(6S)-6-metil-3-(2-oxohexahidropirimidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

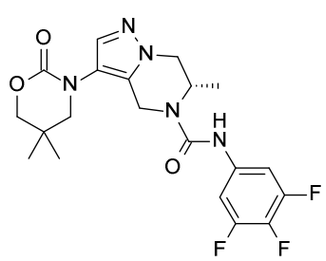


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxohexahidropirimidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 293)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando hexahidropirimidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 293** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 409. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 5,01 - 4,91 (m, 2H), 4,44 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,10 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 294:

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



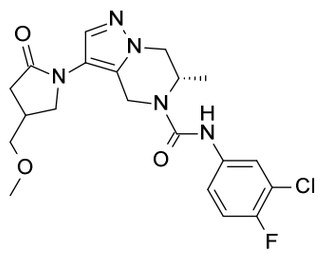
Preparación de (6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 294)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando

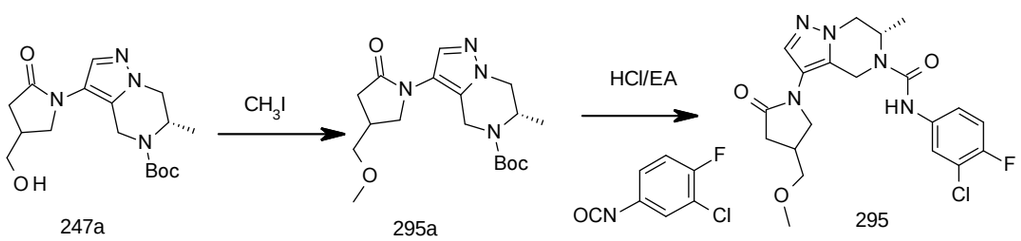
5,5-dimetil-1,3-oxazinan-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 294** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 438. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,32-7,24(m, 2H), 5,00 - 4,93 (m, 2H), 4,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 295

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 295a)

A una solución de (6S)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **247a**, 50 mg, 0,143 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron NaH (8,3 mg, 0,215 mmol, 60 %) y después CH_3I (40,6 mg, 0,286 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró para dar el compuesto **295a** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$)**:** 365.

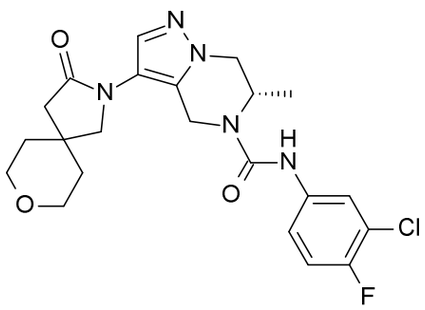
Etapa 2: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 295)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando (6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **295a**) en lugar de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**). El **Ejemplo 295** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 436. ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 6,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 4,97 (dd, J = 2,4, 17,2 Hz, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 5,5, 17,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 4,0, 6,5 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,20 (dd, J = 6,7, 16,9 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 296

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



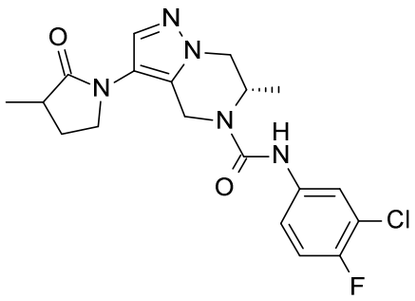
Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 296)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 8-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El **Ejemplo 296** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24,3 mg). LCMS: ($M+H^+$): 462. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 2,8, 4,1, 9,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 2H), 4,48 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 4,5, 12,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 6H), 2,54 (s, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 297

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

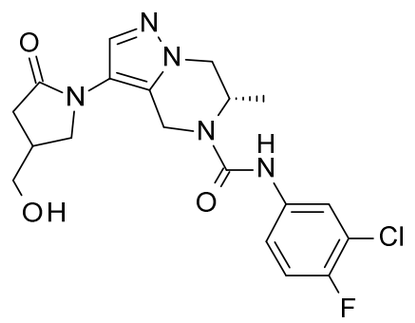


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 297)

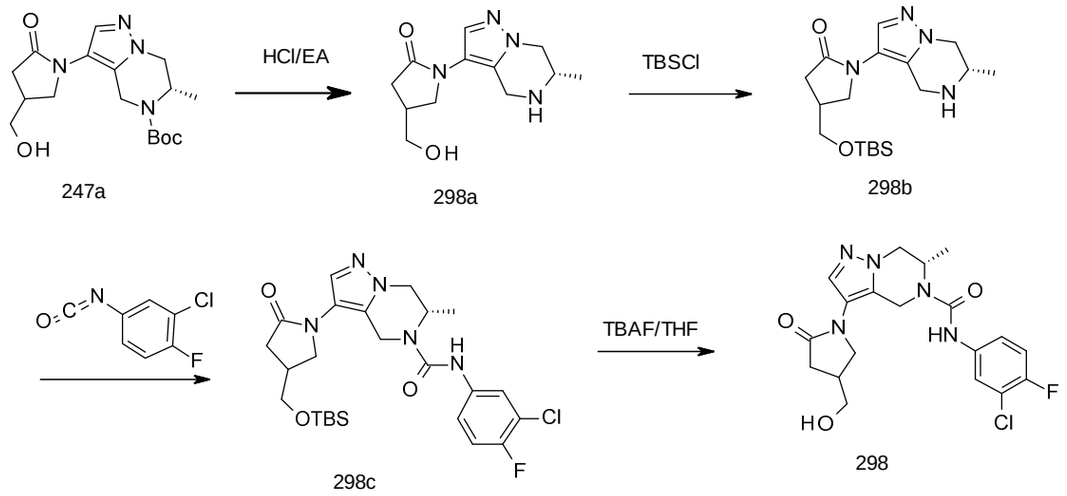
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 3-metilpirrolidin-2-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El Ejemplo **297** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28,7 mg). LCMS ($M+H^+$): 406. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8, 6,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 4,99 (dd, J = 9,5, 17,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 6H).

Ejemplo 298

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 4-(hidroximetil)-1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto 298a)

Una solución de (6S)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **247a**, 400,0 mg, 1,14 mmol) en HCl/EtOAc (5,0 ml, 1 M) se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **298a** en bruto (500 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto 298b)

A una solución de 4-(hidroximetil)-1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto **298a**, 100,0 mg, 0,35 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron imidazol (142,97 mg 2,1 mmol) y TBSCl (79,53 mg, 0,53 mmol) en una atmósfera de N_2, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (30 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **298b** (100,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 365.

Etapa 3: Preparación de (6S)-3-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 298c)

A una solución de 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto **298b**, 100,0 mg, 0,28 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadieron DIPEA (108,36 mg 0,84 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-isocianato-benceno (58,33 mg 0,34 mmol) a 0 ºC, y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (20 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el compuesto **298c** en bruto (110 mg). LCMS ($M+H^+$):

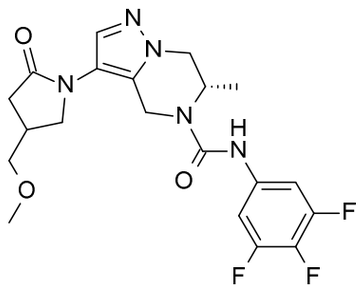
536.

Etapa 4: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 298)

A una solución de (6S)-3-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **298c**, 110,0 mg, 0,21 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió una solución de TBAF en THF (0,32 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 60:1) para proporcionar el **Ejemplo 298** (25 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (td, J = 3,5, 8,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 2,3, 16,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,51 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,96 (td, J = 8,9, 13,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 299

(6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



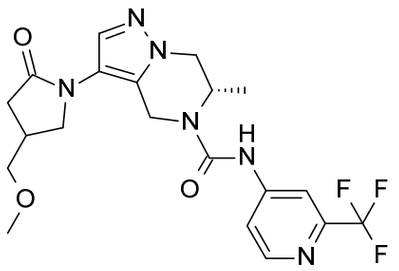
Preparación de (6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 297)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** por 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y (6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **295a**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El **Ejemplo 299** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10,5 mg). LCMS: ($M+H^+$): 438. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 5,03 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 1,8, 16,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 1,1, 12,7 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 8,2, 9,7, 15,6 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m,

1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,41 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 300

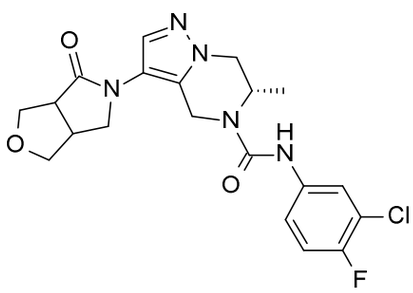
(6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



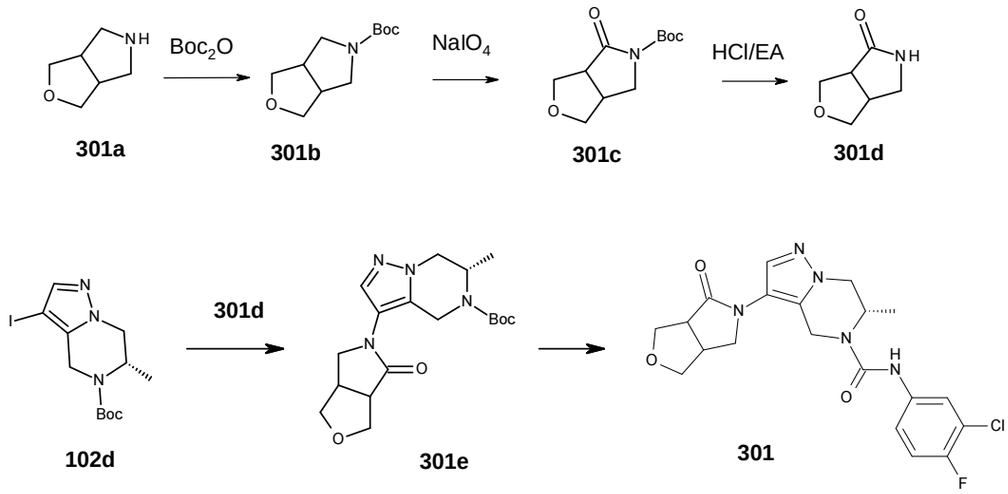
A una mezcla de 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (29,7 mg, 0,18 mmol) y piridina (66,4 mg, 0,83 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (28,6 mg, 0,18 mmol) en una atmósfera de N_2 a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró. Al residuo resultante se le añadieron DMF (2,5 ml), (6S)-3-[4-(metoximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **295a**, 50,0 mg, 0,166 mmol) y DIPEA (0,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 300** en forma de un sólido de color blanco (27,6 mg). LCMS: ($M+H^+$): 453 ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,10 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,05 - 4,96 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 2,3, 17,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 8,2, 9,7, 14,8 Hz, 1H), 3,66 (ddd, J = 5,5, 9,8, 13,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,41 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 6,1, 17,2 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 301

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 301b)

A una solución de 3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol **301a** (298,1 mg, 2,0 mmol) y Et_3N (607,2 mg, 6,0 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió Boc_2O (481,0 mg, 2,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **301b** en forma de un aceite incoloro (400 mg). LCMS ($M+H^+$): 338.

Preparación de 4-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 301c)

A una solución de 1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **301b**, 400,0 mg, 1,88 mmol) en EtOAc (6,0 ml) se le añadió $NaIO_4$ (1,9 g, 8,8 mmol) en H_2O (20 ml) y RuO_2 (75,6 mg, 0,564 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se trató con alcohol isopropílico (2,0 ml), y después se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto **301c** en forma de un aceite incoloro (400 mg). LCMS ($M+H^+$): 228.

Preparación de 1,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-4-ona (compuesto 301d)

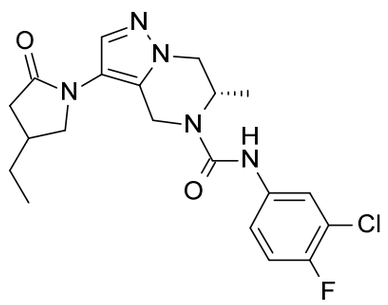
Una mezcla de 4-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **301c**, 400,0 mg, 1,76 mmol) en HCl/EtOAc (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto **301d** en forma de un aceite incoloro (218 mg). LCMS ($M+H^+$): 128.

Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-oxo-3,3a,6,6a-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 301)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 1,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-4-ona (compuesto **301d**) en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El **Ejemplo 301** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 434. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 5,07-4,92 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,32-4,16 (m, 4H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 302

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

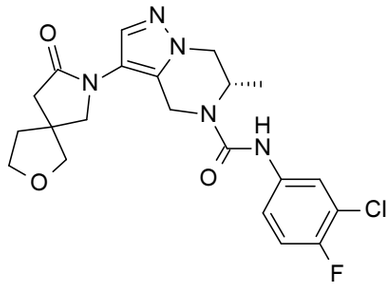


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 302)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 4-etilpirrolidin-2-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El **Ejemplo 302** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27 mg). LCMS ($M+H^+$): 420,0. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 8,0, 9,6, 14,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 6,9, 9,6, 13,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 8,7, 16,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 303

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(8-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

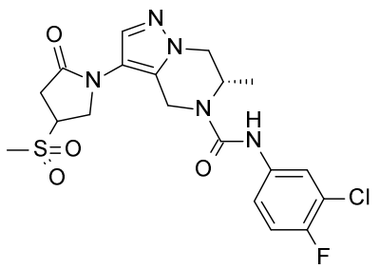


Preparación del Ejemplo 303

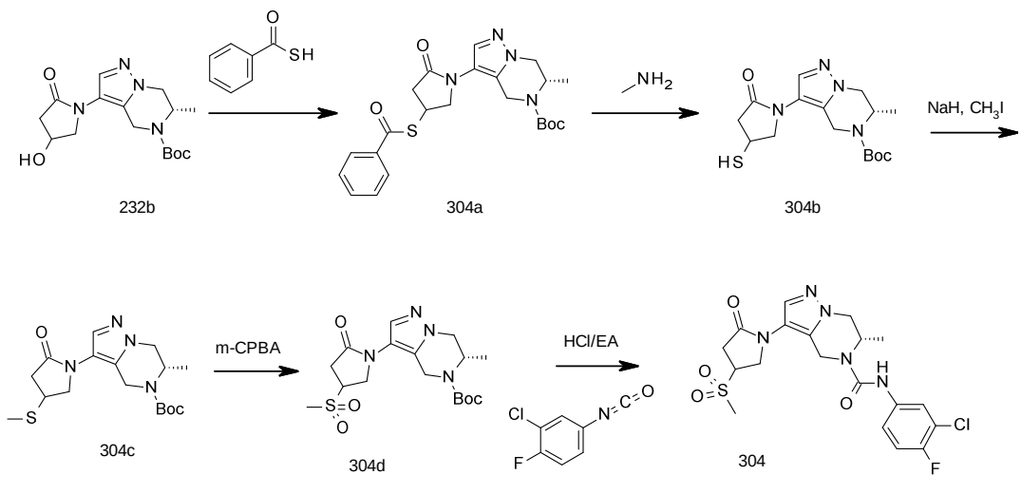
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 4-2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El **Ejemplo 303** se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (8 mg). LCMS: ($M+H^+$): 448. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 4,3, 17,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,5, 16,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 3,1, 7,4 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 304

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-(4-benzoilsulfanil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo

(compuesto 304a)

A una solución de PPh_3 (290,8 mg, 1,11 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió DEAD (193,1 mg, 1,11 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min, y después se añadieron (6S)-3-(4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **232b**, 250,0 mg, 0,74 mmol) y S-ácido bencenocarbotioico (204,2 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **304a** en forma de un sólido de color blanco (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 457.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-sulfanil-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 304b)

A una solución de (6S)-3-(4-benzoilsulfanil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **304a**, 100,0 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2,0 ml) se le añadió metilamina (4,40 ml, 1 M en THF) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **304b** en bruto en forma de un sólido de color blanco (100 mg). LCMS: ($M+H^+$): 353.

Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-(4-metilsulfanil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 304c)

A una solución de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-sulfanil-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **304b**, 100,0 mg, 0,28 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió NaH (56,0 mg, 1,4 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de N_2 y después CH_3I (397,6 mg, 2,8 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **304c** en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 367.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-(4-metilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 304d)

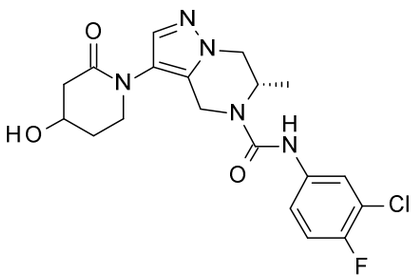
A una solución de (6S)-6-metil-3-(4-metilsulfanil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **304c**, 30,0 mg, 0,081 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió m-CPBA (17,4 mg, 0,081 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **304d** en bruto en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 399.

Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 304)

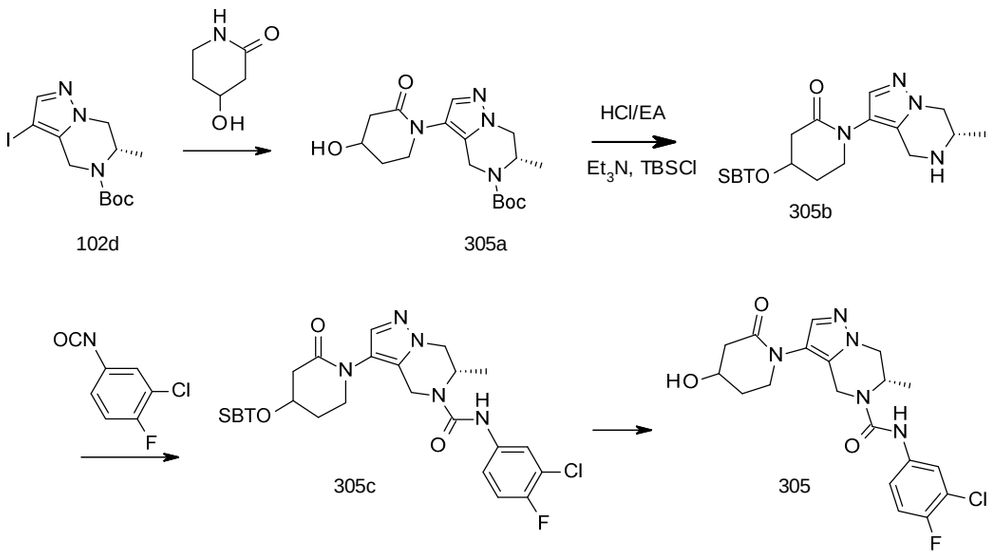
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando (6S)-6-metil-3-(4-metilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **304d**) en lugar de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**). El **Ejemplo 304** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg). LCMS ($M+H^+$): 470. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 2H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 5H), 3,09 (d, J = 1,1 Hz, 5H), 1,29-1,24 (m, 3H)

Ejemplo 305

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(4-hidroxi-2-oxo-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 305a)

El compuesto **305a** se preparó de forma análoga al compuesto **246f** usando 4-hidroxipiperidin-2-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-

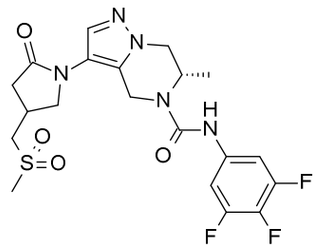
diona (compuesto **246e**). El compuesto **305a** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (270 mg). LCMS ($M+H^+$): 351.

Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-2-oxo-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 305)

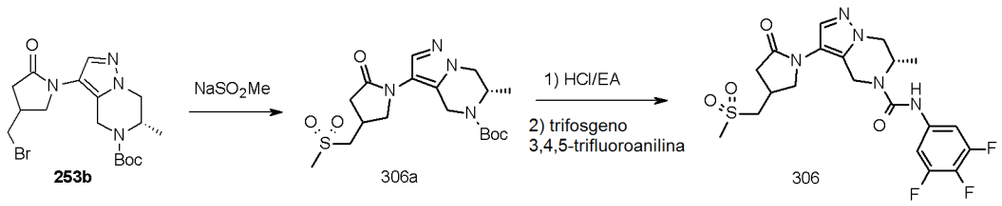
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 298** usando (6S)-3-(4-hidroxi-2-oxo-1-piperidil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **305a**) en lugar de 4-(hidroximetil)-1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto **298a**). El Ejemplo **305**
se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,7 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,52, 1,76 Hz, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,17 (t, J = 9,03 Hz, 1H), 4,98 - 5,00 (m, 2H), 4,20 - 4,46 (m, 4H), 3,82 - 4,00 (m, 1H), 3,61 - 3,77 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 17,69, 4,83 Hz, 1H), 2,53 (dt, J = 17,57, 4,27 Hz, 1H), 1,97 - 2,25 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,78 Hz, 3H).

Ejemplo 306

(6S)-6-metil-3-[4-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 306a)

A una solución de (6S)-3-[4-(bromometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **253b**, 50,0 mg, 0,12 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió CH_3SO_2Na (18,54 mg, 0,18 mmol), y después la reacción se agitó a 110 ºC durante 12 horas. La reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el

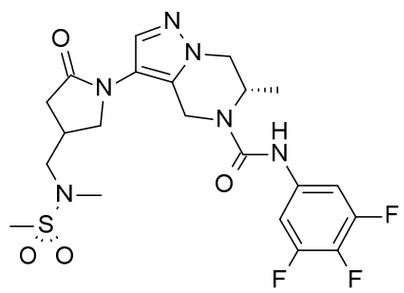
compuesto **306a** (30,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 413.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 306)

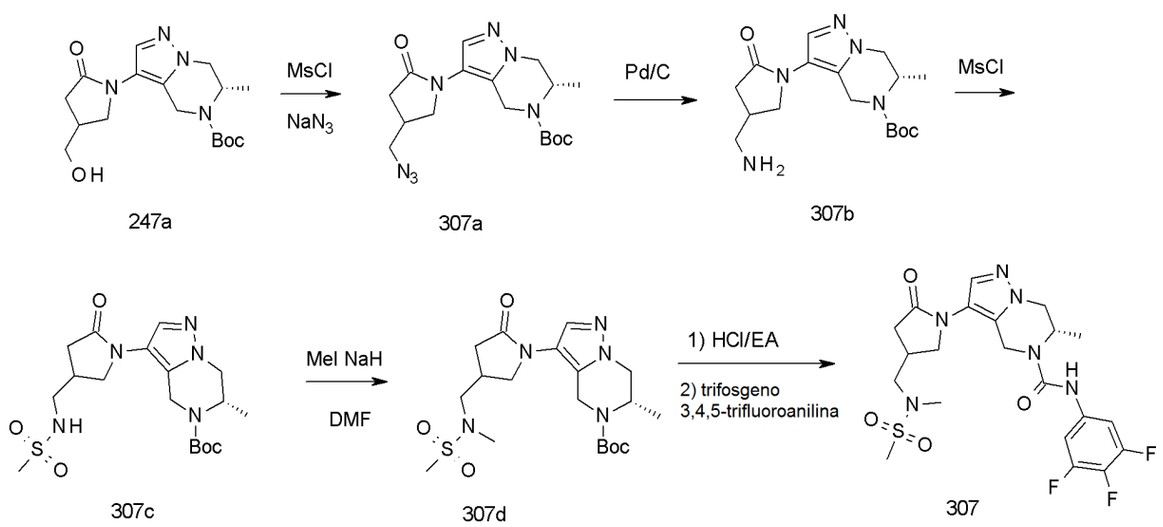
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** con 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina y (6S)-6-metil-3-[4-(metilsulfonilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **306a**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El **Ejemplo 306** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg). LCMS ($M+H^+$): 486. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,15 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,5, 10,8 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 11,3, 17,1 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 2H), 3,99 - 3,84 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,10 - 2,88 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 8,7, 16,7 Hz, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 1,22 - 0,99 (m, 3H).

Ejemplo 307

(6S)-6-metil-3-[4-[[metil(metilsulfonil)amino]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(azidometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 307a)

A una solución de (6S)-3-[4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **247a**, 300,0 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron TEA (260,58 mg, 2,58 mmol) y MsCl (117,37 mg 1,03 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en DMF (5,0 ml), al que se le añadió NaN_3 (46,15 mg 0,71 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 12 horas y se concentró, y después el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **307a** en forma de un sólido de color blanco (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 376.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-[4-(aminometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 307b)

A una solución de (6S)-3-[4-(azidometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **307a**, 150,0 mg, 0,4 mmol) en MeOH/THF (15 ml, v/v = 1:1) se le añadió Pd al 10 %/C (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 de 30 psi (206,84 kPa) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto (60,0 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 350.

Etapa 3: Preparación de (6S)-3-[4-(metanosulfonamidometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 307c)

Una mezcla de (6S)-3-[4-(aminometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **307b**, 20,0 mg, 0,05 mmol), TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) y MsCl (9,1 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto (35,0 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 428.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[[metil(metilsulfonil)amino]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 307d)

A una solución de (6S)-3-[4-(metanosulfonamidometil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **307c**, 30,0 mg, 0,07 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron lentamente NaH (5,04 mg 0,21 mmol) y después MeI (15,61 mg, 0,11 mmol). Después de agitar a

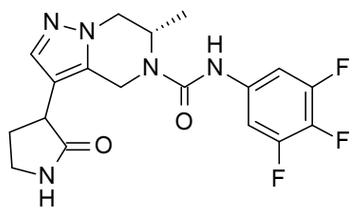
temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (31 mg).

Etapa 5: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[[metil(metilsulfonil)amino]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 307)

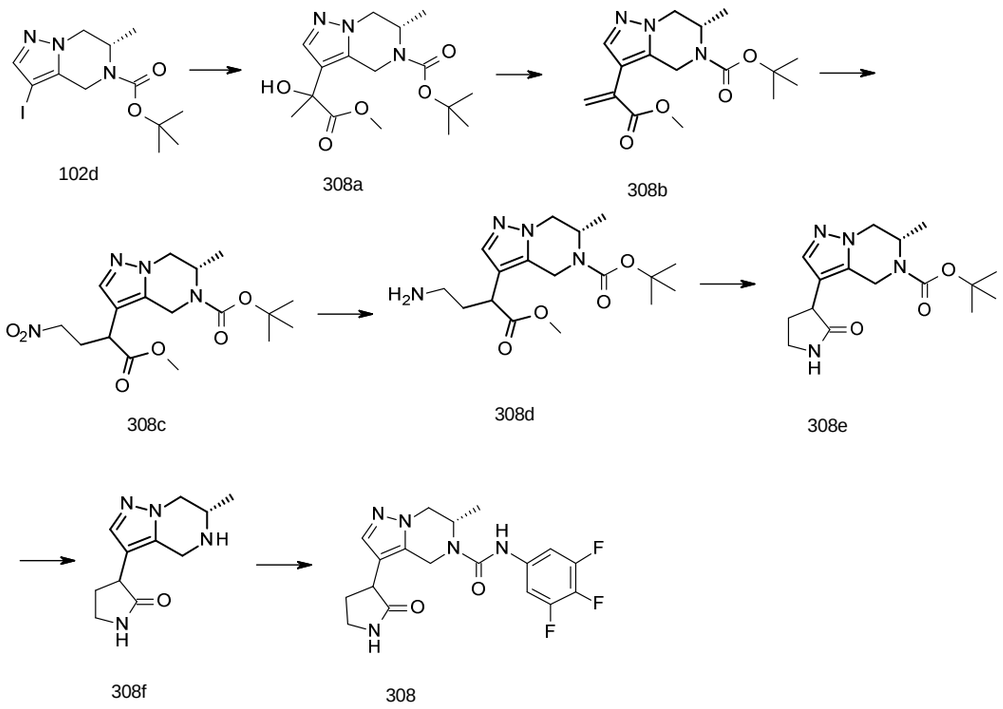
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (6S)-6-metil-3-[4-[[metil(metilsulfonil)amino]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **307d**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El **Ejemplo 307** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 515. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (s a, 1H), 7,60 (s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5H), 7,51 - 7,32 (m, 2H), 4,97 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 4,0, 17,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 6,8, 13,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (ddd, J = 3,5, 8,8, 16,8 Hz, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,20 - 1,00 (m, 3H).

Ejemplo 308:

(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metil-2-oxo-etil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 308a)

A una solución de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 500 mg, 1,38 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,4 ml, 2,76 mmol, 2,0 M en THF) a -10 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora, y después se añadió 2-oxopropanoato de metilo (281 mg, 2,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se sometió a HPLC prep. para dar el compuesto **308a** en forma de un aceite de color amarillo (260 mg).

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-(1-metoxicarbonilvinil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 308b)

A una solución de (6S)-3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metil-2-oxo-etil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **308a**, 260 mg, 0,77 mmol) y Et_3N (1,55 g, 15,32 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,66 g, 18,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se inactivó con agua (8 ml). La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **308b** en forma de un aceite de color amarillo (210 mg).

Etapa 3: Preparación de (6S)-3-(1-metoxicarbonil-3-nitro-propil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 308c)

A una solución de (6S)-3-(1-metoxicarbonilvinil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **308b**, 150 mg, 0,47 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron nitrometano (4 ml) y DBU (7 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **308c** en forma de un aceite de color amarillo (140 mg).

Etapa 4: Preparación de (6S)-3-(3-amino-1-metoxicarbonil-propil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 308d)

A una mezcla de (6S)-3-(1-metoxicarbonil-3-nitro-propil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **308c**, 140 mg, 0,35 mmol) y NH_4Cl (56 mg, 1,06 mmol) en EtOH/H_2O (10 ml/3 ml) se le añadió Fe (79 mg, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC con agitación durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **308d** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 308e)

Una suspensión de (6S)-3-(3-amino-1-metoxicarbonil-propil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo en bruto (compuesto **308d**,124 mg, 0,35 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 100-110 ºC durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **308e** en forma de un aceite de color amarillo (14 mg).

Etapa 6: Preparación de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto 308f)

Una mezcla de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **308e**, 7 mg, 0,022 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **308f** en forma de un aceite de color amarillo (5 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

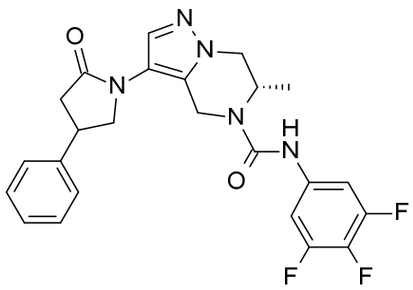
Etapa 7: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 308)

A una mezcla de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirrolidin-2-ona (compuesto **308f**, 5 mg, 0,021 mmol) y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (6 mg, 0,021 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Et_3N (6 mg, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC

prep. para dar el **Ejemplo 308** en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,53 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 2H), 5,01 - 5,23 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,23 - 4,36 (m, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 3,41 - 3,56 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,27 (dt, 1H), 1,17 - 1,34 (m, 3H).

Ejemplo 309

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

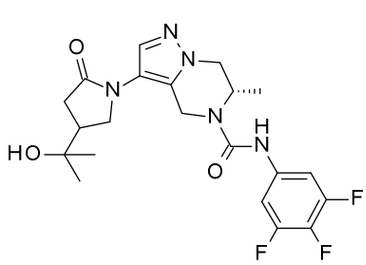


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 309)

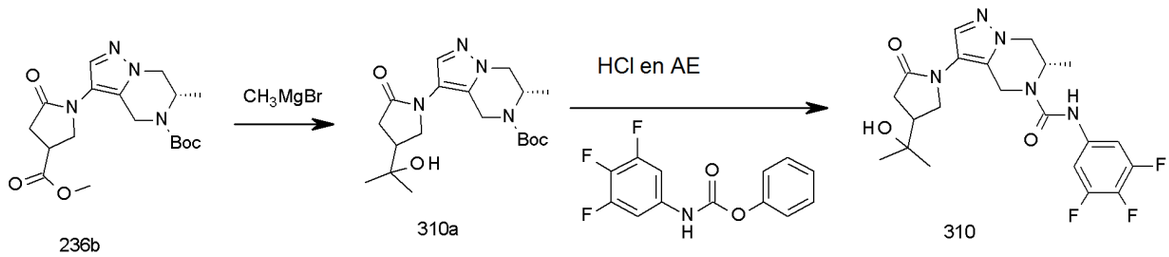
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-fenilpirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **309** (6 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 470. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 5H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 5,12 - 4,91 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 1,29 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 310

(6S)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 310a)

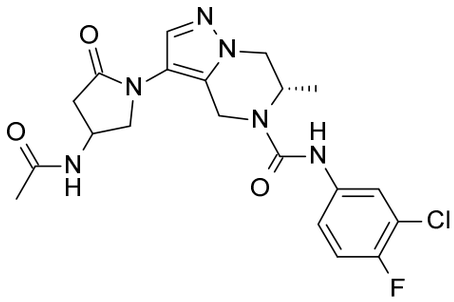
A una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **236b**, 150,0 mg, 0,4 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió una solución de CH_3MgBr (1,4 ml, 4,0 mmol) en THF a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (PE: EtOAc = 1: 1) para dar el compuesto **310a** en forma de un aceite incoloro (100 mg).

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 310)

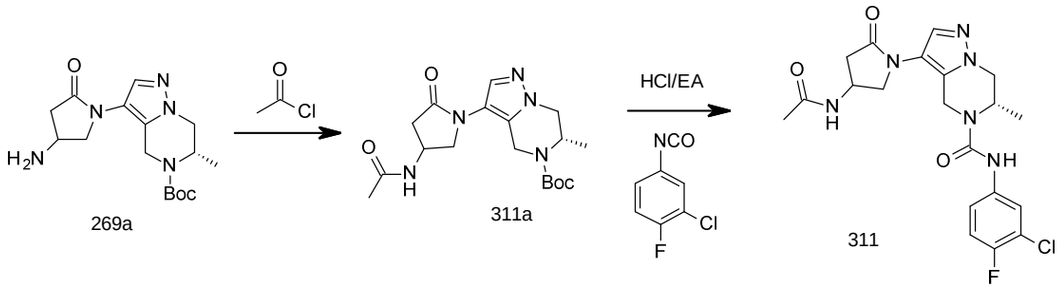
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (6S)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **310a**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**) y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 310** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (8,3 mg). LCMS ($M+H^+$): 452. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,98 - 4,95 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 16,94, 9,66 Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 9 H).

Ejemplo 311

(6S)-3-(4-acetamido-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-(4-acetamido-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 311a)

A una solución de 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269a**, 100,0 mg, 0,30 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadieron Et_3N (60,2 mg, 0,596 mmol) y cloruro de acetilo (28,1 mg, 0,36 mmol) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **311a** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (100 mg). LCMS: ($M+H^+$): 378.

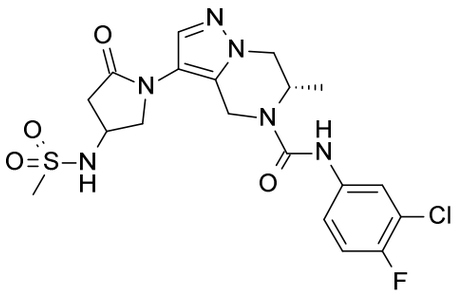
Etapa 2: Preparación de (6S)-3-(4-acetamido-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 311)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando (6S)-3-(4-acetamido-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **311a**) en lugar de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**). El **Ejemplo 311** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: ($M+H^+$): 449. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 3,6, 16,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,67 (dt, J = 3,9, 9,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 8,5, 17,3 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 4,4, 17,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J =

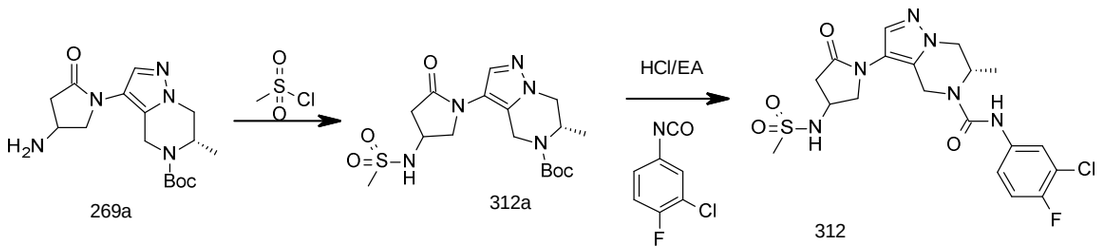
2,0 Hz, 3H), 1,29-1,27 (m, 3H).

Ejemplo 312

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



269a 312a 312

Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 312a)

A una solución de 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269a**, 100,0 mg, 0,30 mmol) **en** DCM (5 ml) se le añadieron Et_3N (60,2 mg, 0,60 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (41,1 mg, 0,36 mmol) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **312a** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (100 mg). LCMS: $(M+H^+)$: 414.

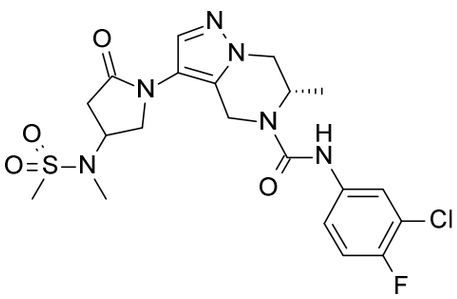
Etapa 2: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 312)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando (6S)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **312a**) en lugar de (6S)-3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**). El **Ejemplo 312** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9 mg). LCMS: $(M+H^+)$: 485. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,34 (td, J = 3,4, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J

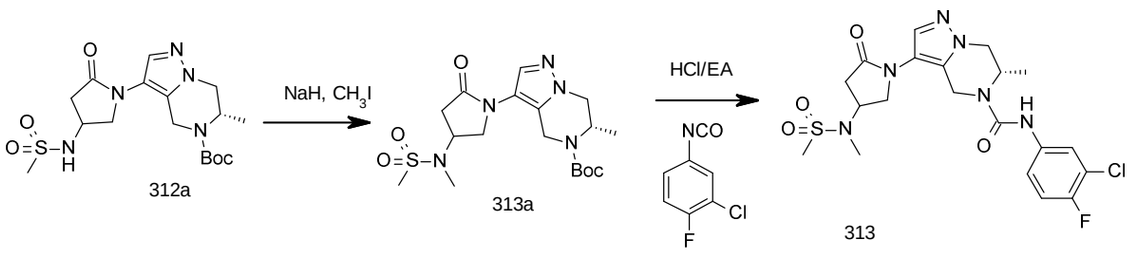
= 9,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 3,9, 16,9 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,78 (ddd, J = 4,8, 7,7, 10,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 8,0, 17,3 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 5,4, 17,2 Hz, 1H), 1,30-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 313

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 313a)

A una solución de (6S)-3-[4-(metanosulfonamido)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **312a**, 60,0 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron NaH (11,6 mg, 0,29 mmol) y MeI (13,7 mg, 0,17 mmol) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **313a** en bruto en forma de un aceite de color amarillo (40 mg). LCMS: ($M+H^+$): 428.

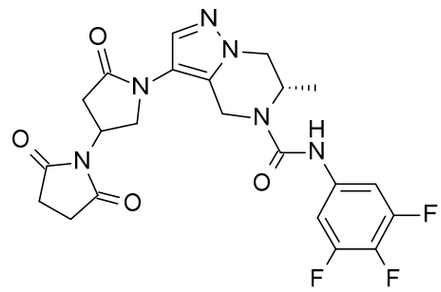
Etapa 2: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 313)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando (6S)-6-metil-3-[4-[metil(metilsulfonil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **313a**) en lugar de (6S)-

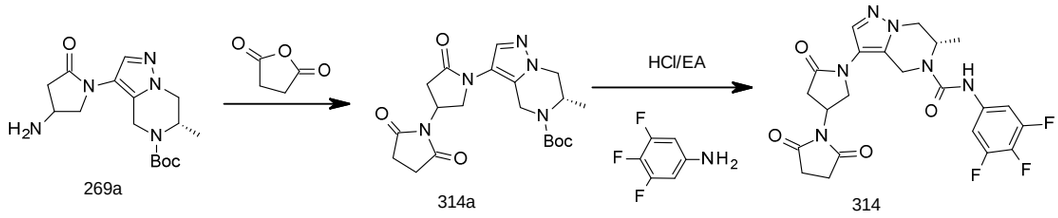
3-(3,6-dioxo-4,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **246f**). El **Ejemplo 313** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS: ($M+H^+$): 499. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 2,5, 16,8 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,51 (dd, J = 4,4, 16,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 1,31 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 314

(6S)-3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 314a)

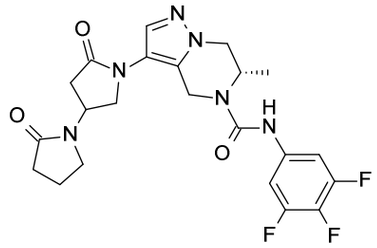
A una solución de 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269a**, 100 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron tetrahidrofurano-2,5-diona (44,0 mg 0,44 mmol) y DMAP (18,3 mg, 0,15 mmol), y después la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **314a** en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS: ($M+H^+$): 418.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 314)

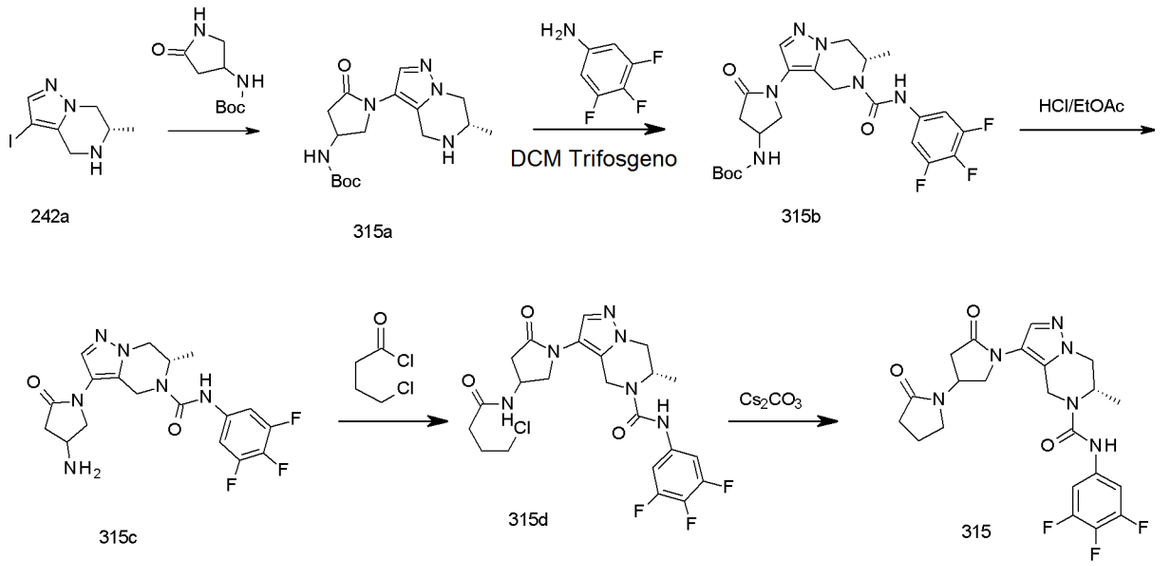
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando (6S)-3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **314a**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El **Ejemplo 314** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 491. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 - 9,14 (m, 1H), 7,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,5, 10,8 Hz, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 4,95 - 4,77 (m, 2H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 1,19-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 315

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de N-[1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (compuesto 315a)

A una solución de N-(5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,88 g, 4,4 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron (6S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina(compuesto **242a**, 1,05 g, 4,0 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (57,0 mg, 0,4 mmol), K_3PO_4 (1,7 g, 8,0 mmol) y CuI

(76,0 mg, 0,4 mmol) en una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 a 10/1) para dar el compuesto **315a** en forma de un sólido de color blanco (800 mg). LCMS ($M+H^+$): 336.

Etapa 2: Preparación de N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (compuesto 315b)

A una mezcla de 3,4,5-trifluoroanilina (88,82 mg 0,6 mmol) y DIPEA (154,8 mg 1,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trifosgeno (53,42 mg 0,18 mmol) entre 0 ºC y 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió N-[1-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (compuesto **315a**, 100,0 mg 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 ºC durante 12 horas, y después se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **315b** en forma de un sólido de color blanco (95 mg). LCMS ($M+H^+$): 509.

Etapa 3: Preparación de (6S)-3-(4-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 315c)

Una solución de N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (compuesto **315b**, 95 mg, 0,19 mmol) en HCl/EtOAc (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **315c** en bruto (80 mg) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS (M+H+): 409.

Etapa 4: Preparación de (6S)-3-[4-(4-clorobutanoilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 315d)

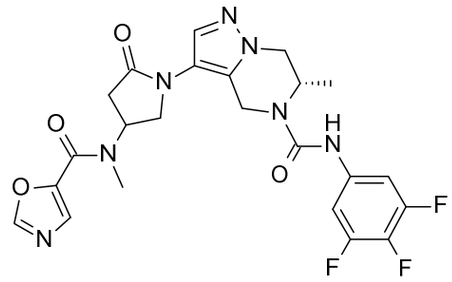
A una mezcla de (6S)-3-(4-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **315c**, 100 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (74,2 mg, 0,74 mmol) en DCM (3 ml) a 0 ºC se le añadió cloruro de 4-clorobutanoílo (41,4 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **315d** en forma de un sólido de color blanco (55 mg). LCMS (M+H+): 514.

Etapa 5: Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 315)

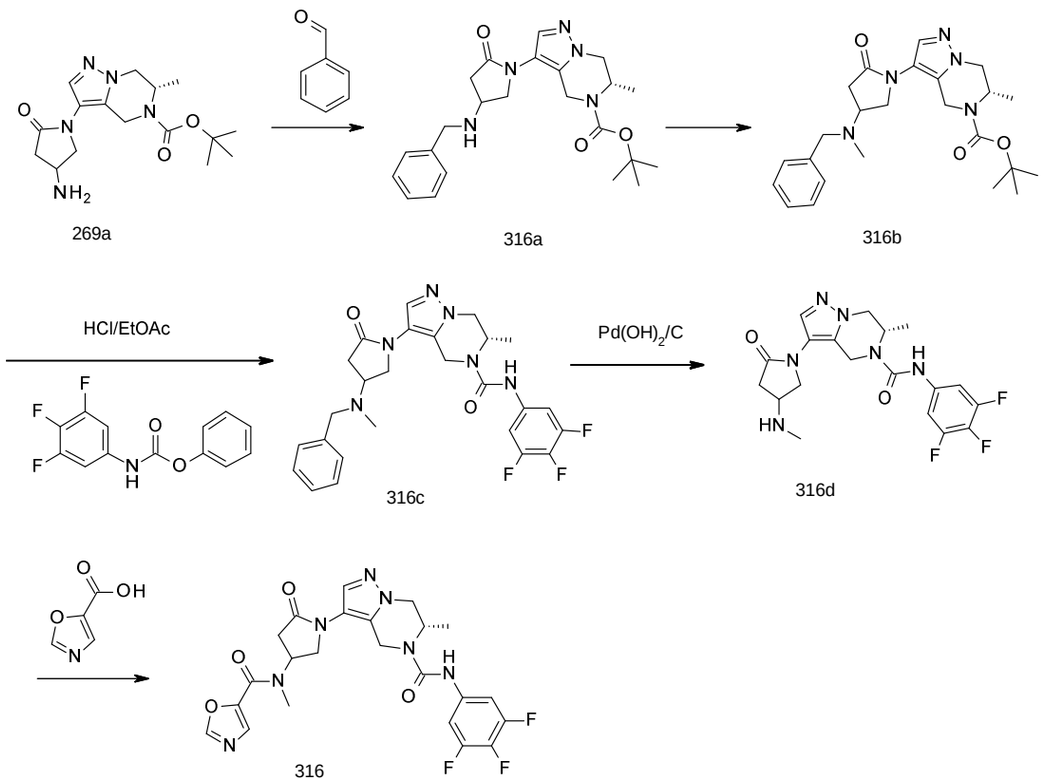
Una mezcla de (6S)-3-[4-(4-clorobutanoilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **315d**, 45,0 mg, 0,09 mmol) y Cs_2CO_3 (162,9 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, y los disolventes se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 315** en forma de un sólido de color amarillo (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 477. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 (s, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,33-7,24 (m, 2 H), 5,12 – 4,97 (m, 3 H), 4,52 (dd, J = 17,07, 9,29 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,80, 4,27 Hz, 1 H), 4,21 – 4,09 (m, 2 H), 3,83 (m, J = 13,36, 10,23, 3,76 Hz, 1 H), 3,56 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,92 (dd, J = 17,57, 9,03 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J = 17,94, 4,14 Hz, 1 H), 2,44 (td, J = 8,09, 2,38 Hz, 2 H), 2,17 - 2,08 (m, 2 H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 316

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(bencilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6

metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 316a)

Una mezcla de (6S)-3-(4-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **269a**, 1,7 g 5,07 mmol) y benzaldehído (0,65 g, 6,08 mmol) en MeOH (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción anterior se le añadió $NaBH_4$ (0,2 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto **316a** en forma de un sólido de color blanco (2,1 g). LCMS ($M+H^+$): 336.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-[4-[bencil(metil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 316b)

Una mezcla de (6S)-3-[4-(bencilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6 metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **316a**, 2,1 g, 4,9 mmol) y paraformaldehído (177,0 mg, 5,88 mmol) en CH_3CN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción anterior se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,04 g, 4,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas más, después se añadieron H_2O (5,0 ml) y EtOAc (50,0 ml), y la fase orgánica se separó y se concentró para dar el compuesto **316b** en bruto (2,2 g) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 440.

Etapa 3: Preparación de (6S)-3-[4-[bencil(metil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 316c)

El compuesto **316c** se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (6S)-3-[4-[bencil(metil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **316b**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**), y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El compuesto **316c** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (1,8 g). LCMS ($M+H^+$): 513.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(metilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 316d)

A una solución de (6S)-3-[4-[bencil(metil)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **316c**, 302,2 mg, 0,59 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (41,97 mg,

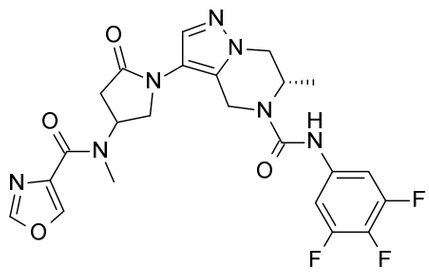
0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 a 50 psi (344,74 kPa) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **316d** en bruto (160 mg) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 423.

Etapa 5: Preparación de N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-5-carboxamida (Ejemplo 316)

Una mezcla de ácido oxazol-5-carboxílico (11,3 mg, 0,10 mmol), DIPEA (56,8 mg, 0,44 mmol), EDCI (38,5 mg, 0,33 mmol) y HOBT (26,4 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó durante 30 min antes de la adición de **(**6S)-6-metil-3-[4-(metilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **316d**, 50,0 mg, 0,11 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el residuo que se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 316** en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 518. ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (s, 0,5H), 9,18 (s, 0,5H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,26 (s a, 1H), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 17,07 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,17- 4,00 (m, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 1H), 3,16 (s a, 2H),2,94 - 2,65 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 317

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-4-carboxamida

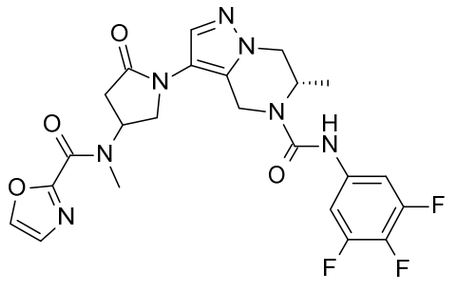


Preparación del Ejemplo 317

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 316** usando ácido oxazol-4-carboxílico en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico. El Ejemplo **317** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9,4 mg). LCMS ($M+H^+$): 518,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (s, 0,5H), 9,25 (s, 0,5H),, 8,62 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,66 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 5,49 - 5,26 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 17,32, 7,78 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 17,32 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 2H), 3,84 (s a, 1H), 3,22 (s a, 2H), 2,97 - 2,65 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 318

N-metil-N-[1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il]oxazol-2-carboxamida

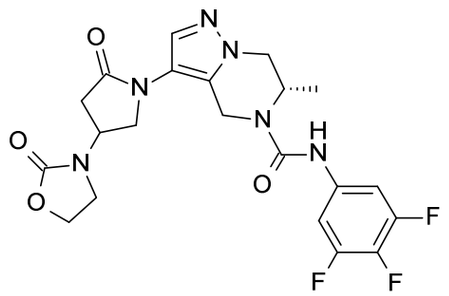


Preparación del Ejemplo 318

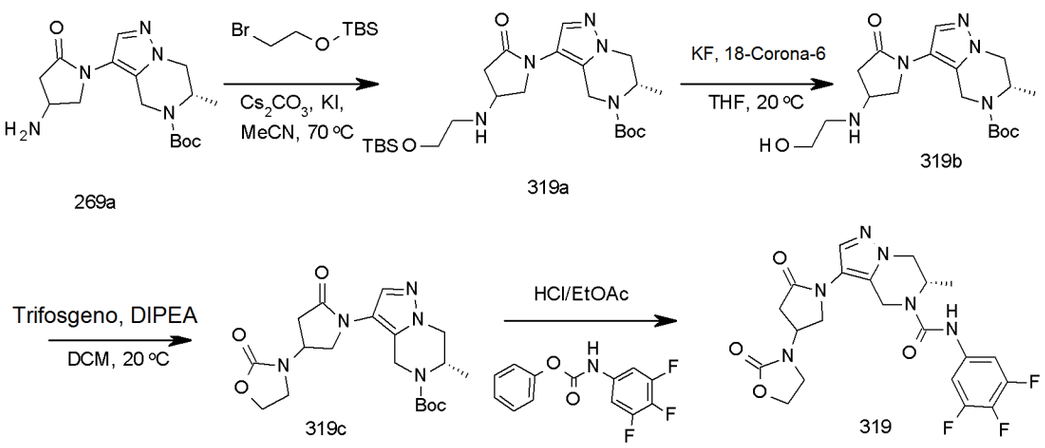
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 316** usando ácido oxazol-2-carboxílico en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico. El Ejemplo **318** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,2 mg). LCMS ($M+H^+$): 518. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH) δ ppm 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,07 – 3,89 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 319

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 319a)

Una mezcla de (6S)-3-(4-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **269a**, 400,0 mg, 1,19 mmol), (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (313,8 mg, 1,31 mmol), Cs_2CO_3 (777,1 mg, 2,39 mmol) y KI (39,6 mg, 0,34 mmol) en MeCN (5,0 ml) se agitó a 70 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. para dar el compuesto **319a** en forma de un aceite de color amarillo (100 mg).

Etapa 2: Preparación de 3-(4-(2-hidroxietilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 319b)

A una solución de 3-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **319a**, 100,0 mg, 0,20 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron KF (81,9 mg, 1,41 mmol) y 18-corona-6 (372,7 mg, 1,41 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1, Fr = 0,25) para dar el compuesto **319b** en forma de un aceite de color amarillo (32 mg).

Etapa 3: Preparación de 6-metil-3-(2-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-il)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 319c)

A una solución de 3-(4-(2-hidroxietilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **319b**, 22,0 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DIPEA (22,5 mg, 0,17 mmol) y trifosgeno (9,0 mg, 0,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto **319c** en forma de un aceite de color amarillo (11 mg).

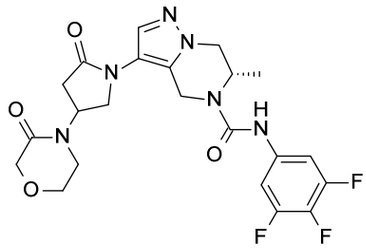
Etapa 4: (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 319)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6-metil-3-(2-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-il)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **319c**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**) y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en

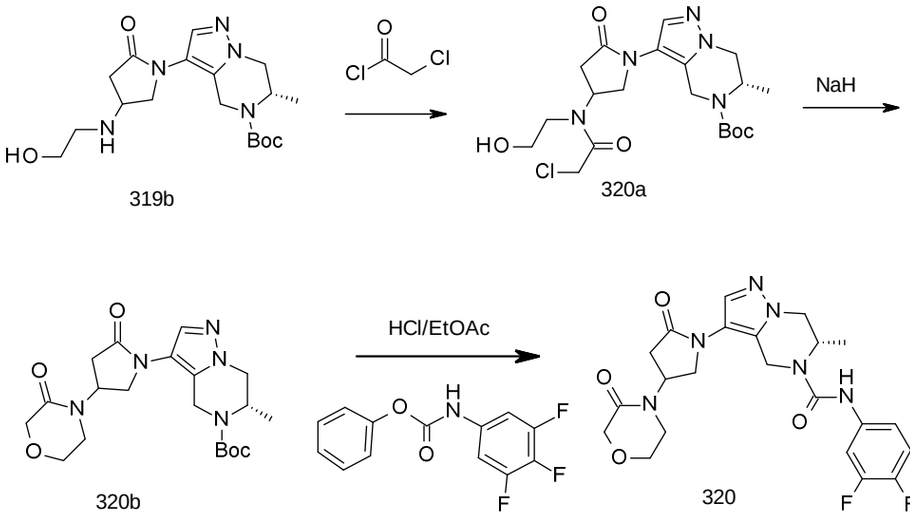
lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **319** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,9 mg). LCMS: ($M+H^+$): 479. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 320

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-oxomorfolin-4-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 320a)

A una mezcla de 3-(4-(2-hidroxietilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **319b**, 100,0 mg, 0,26 mmol) y Et_3N (29,3 mg 0,29 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (29,1 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **320a** en forma de un aceite de color amarillo (50 mg). LCMS: ($M+H^+$): 456.

Etapa 2: Preparación de 6-metil-3-(2-oxo-4-(3-oxomorfolino)pirrolidin-1-il)-

6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 320b)

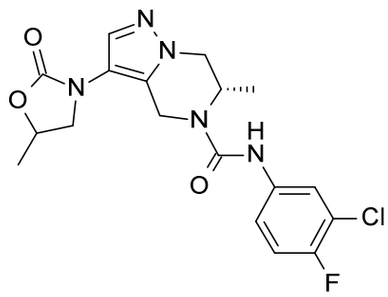
A una solución de 3-(4-(2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **320a**, 50,0 mg, 0,11 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió NaH (8,8 mg, 0,22 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con H_2O (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto **320b** en bruto en forma de un aceite incoloro (20 mg). LCMS: ($M+H^+$): 420.

Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-oxomorfolin-4-il)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 320)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6-metil-3-(2-oxo-4-(3-oxomorfolino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **320b**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**) y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **320** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10,5 mg). LCMS: ($M+H^+$): 493. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,45 (s a, 1H), 7,66 (s, 0,5H), 7,64 (s, 0,5H), 7,36-7,50 (m, 2H), 5,23 (s a, 1H), 4,99 (dd, J = 17,1, 3,5 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,38 (dd, J = 17,2, 3,6 Hz, 1H), 3,94-4,25 (m, 5H), 3,68-3,91 (m, 3H), 2,77 (dd, J = 17,4, 9,4 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,53-2,57 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 321

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



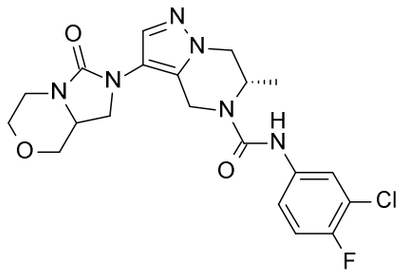
Preparación del Ejemplo 321

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 5-metiloxazolidin-2-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El Ejemplo **321** se obtuvo en forma de un sólido de color

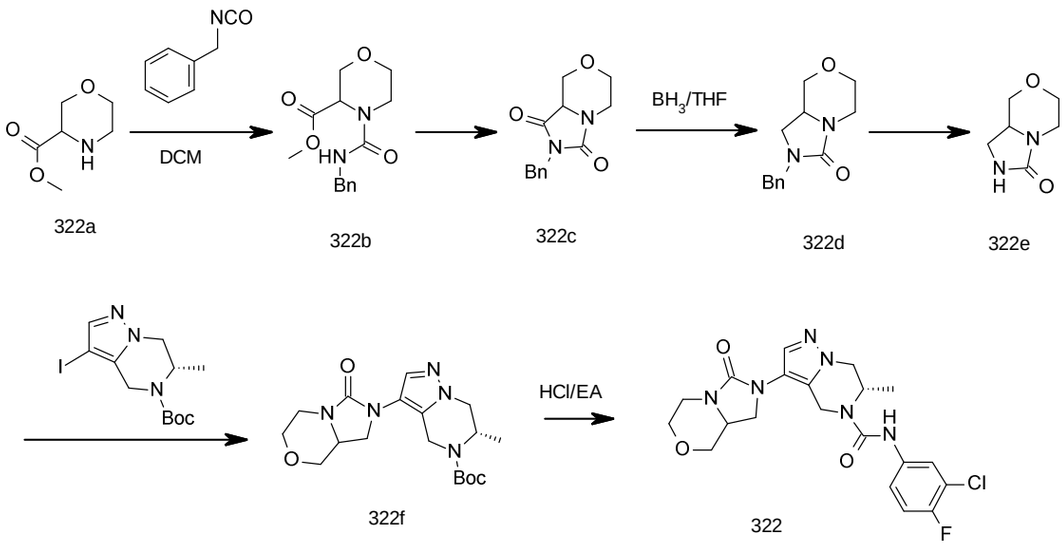
blanco (47,6 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 6,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 4,9, 16,9 Hz, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 4,5, 17,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 3H), 1,18 - 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 322

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 4-(bencilcarbamoil)morfolin-3-carboxilato de metilo (compuesto 322b)

A una solución de morfolin-3-carboxilato de metilo (compuesto **322a,** 300,0 mg, 2,06 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió (isocianatometil)benceno (275,2 mg, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **322b** en bruto (500 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS:($M+H^+$): 279.

Etapa 2: Preparación de 2-bencil-tetrahidro-2H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-1,3-diona (compuesto 322c)

Una solución de 4-(bencilcarbamoil)morfolin-3-carboxilato de metilo (compuesto **322b**, 500 mg, 1,80 mmol) en EtOH (6 ml) se agitó a 90 ºC durante 12 horas y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto **322c** en forma de un aceite incoloro (450 mg). LCMS: ($M+H^+$): 247.

Etapa 3: Preparación de 2-bencil-hexahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona (compuesto 322d)

A una solución de 2-bencil-tetrahidro-2H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-1,3-diona (compuesto **322c**, 350,0 mg, 1,42 mmol) en THF (2 ml) se le añadió BH_3/THF (14,2 ml, 14,2 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 12 horas, después se añadió MeOH y la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **322d** en forma de un aceite incoloro (300 mg). LCMS: ($M+H^+$): 233.

Etapa 4: Preparación de hexahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona (compuesto 322e)

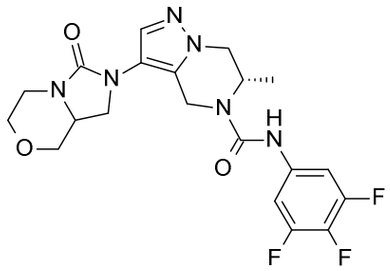
A una solución de 2-bencil-hexahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona (compuesto **322d,** 300,0 mg, 1,29 mmol) en THF (3,0 ml) a -78 ºC se le añadieron amoniaco líquido (10 ml) y después EtOH (1 ml) y Na (150,0 mg). La mezcla de color azul oscuro resultante se agitó durante 30 min a -78 ºC y se inactivó con NH_4Cl sólido. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recogió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **322e** en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 3,91 - 3,78 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 2,8, 13,6 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 4,5, 9,5 Hz, 1H).

Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 322)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando hexahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona (compuesto **322e**) en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El Ejemplo **322** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4,7 mg). LCMS: ($M+H^+$): 449. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,6, 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 5,00 (dd, J = 13,2, 16,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 16,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,93 - 3,71 (m, 4H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,31 (s a, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 323

(6S)-6-metil-3-(3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

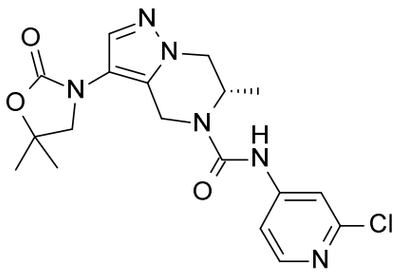


Preparación del Ejemplo 323

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando hexahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ona (compuesto **322e**) en lugar de pirrolidin-2-ona y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **323** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22,5 mg). LCMS: 451. ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,10 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 2,3, 6,6, 10,6 Hz, 2H), 5,06 - 4,93 (m, 1H), 4,91 - 4,76 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 12,6, 16,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 4H), 3,57 (dd, J = 2,6, 13,4 Hz, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 3H), 3,04 (dt, J = 3,8, 12,6 Hz, 1H), 1,17-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 324

(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



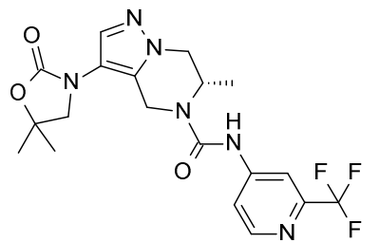
Preparación del Ejemplo 324

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y N-(2-cloro-4-piridil)carbamato de fenilo en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **324** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,6 mg). LCMS (M+H^{+}): 405. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,45 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,26 (d, J = 16,81 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,65 (d, J = 16,31 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9,79 Hz, 1H),

4,20 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 3,86 (s a, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,53 Hz, 3H)

Ejemplo 325

(6S)-3-(5,5-dimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

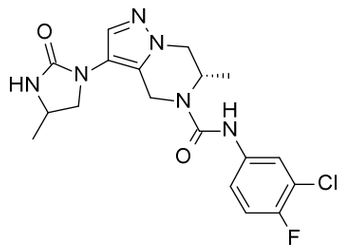


Preparación del Ejemplo 325

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona y fenilo N-(2-trifluorometil-4-piridil)carbamato en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **325** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 439. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,71 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 8,25 - 8,33 (m, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 17,19, 8,41 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,71 (d, J = 17,07 Hz, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 4,26 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 3,86 - 3,95 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,35 (d, J = 6,78 Hz, 3H).

Ejemplo 326

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



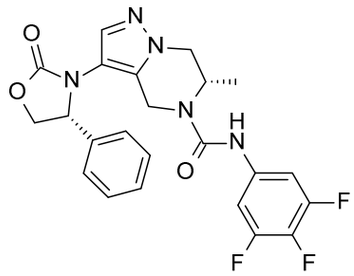
Preparación del Ejemplo 326

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 246** usando 4-metilimidazolidin-2-ona en lugar de 1,2,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3,6-diona (compuesto **246e**). El Ejemplo **326** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco(15 mg). LCMS: ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,63 (dd, J = 2,5, 6,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (td, J = 4,2, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 3,9, 16,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 3,9, 16,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,46 (s

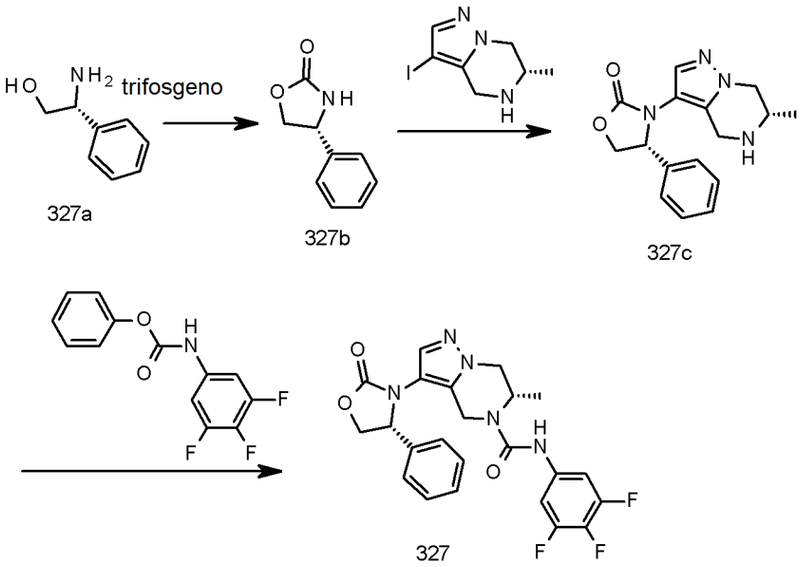
a, 1H), 1,34 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,29-1,22 (m, 3H).

Ejemplo 327

(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (4R)-4-feniloxazolidin-2-ona (compuesto 327b)

A una solución de (2R)-2-amino-2-fenil-etanol (274,4 mg, 2,0 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron Et_3N (607,1 mg, 6,0 mmol) y trifosgeno (77,8 mg, 0,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **327b** en forma de un sólido de color blanco (130 mg). LCMS($M+H^+$): 164.

Etapa 2: Preparación de (4R)-3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-4-fenil-oxazolidin-2-ona (compuesto 327c)

A una solución de (4R)-4-feniloxazolidin-2-ona (compuesto **327b**, 67,7 mg, 0,42) en dioxano (15 ml) se le añadieron (6S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina(compuesto **242a**, 100,0 mg, 0,38 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,3 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (161,9 mg, 0,76 mmol) y CuI (28,5 mg, 0,15 mmol) en una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 12 horas, después se filtró y se concentró al

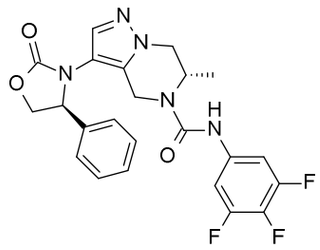
vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **327c** en forma de un aceite incoloro (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 299.

Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 327)

A una solución de (4R)-3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-4-fenil-oxazolidin-2-ona (compuesto **327c,** 20,0 mg, 0,067 mg) y DIPEA (17,3 mg, 0,134 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 19,7 mg, 0,074 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 327** en forma de un sólido de color blanco (7,5 mg). LCMS ($M+H^+$): 472. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,45 - 7,25 (m, 8H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 4,94 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Ejemplo 328

(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

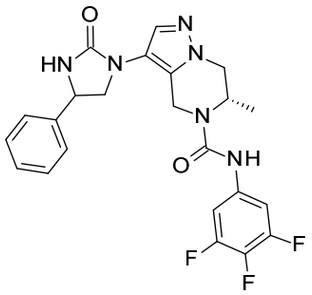


Preparación del Ejemplo 328

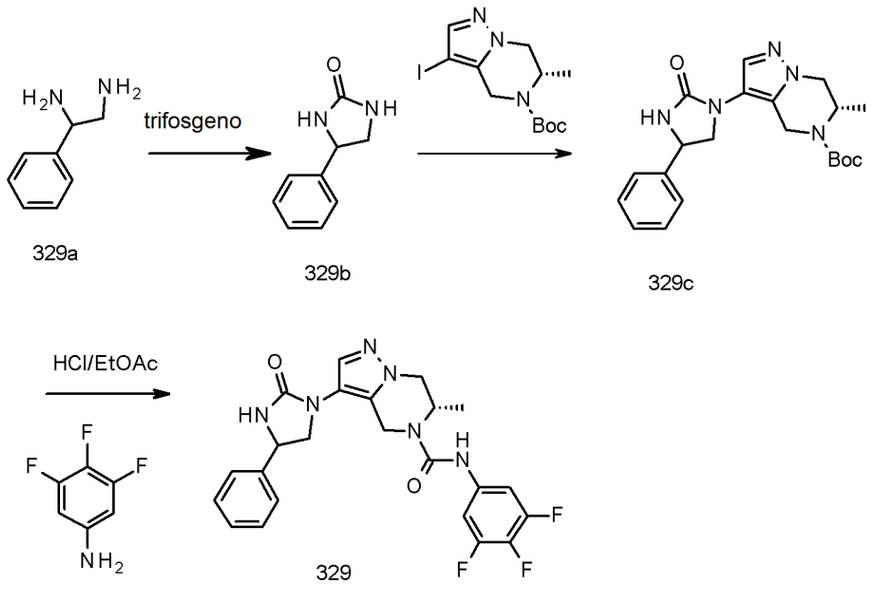
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 327** usando (2S)-2-amino-2-fenil-etanol en lugar de (2R)-2-amino-2-fenil-etanol (compuesto **327a**). El Ejemplo **328** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS ($M+H^+$): 472. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,50 - 7,22 (m, 8H), 5,31 (dd, J = 6,7, 8,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,90 (m, 3H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 4,2, 12,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,9 H z, 3H).

Ejemplo 329

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 4-fenilimidazolidin-2-ona (compuesto 329b)

A una solución de 1-feniletano-1,2-diamina (compuesto **329a**, 300,0 mg 1,44 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron DIPEA (557,3 mg, 4,32 mmol) y trifosgeno (213,66 mg 0,72 mmol) mientras que se mantiene la temperatura interna por debajo de 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 12 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **329b** en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS: ($M+H^+$): 163.

Etapa 2: Preparación de 6-metil-3-(2-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 329c)

A una solución de 4-fenilimidazolidin-2-ona (compuesto **329b**, 47,2 mg, 0,13 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,84 mg, 0,02 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **102d**, 30,0 mg, 0,19 mmol), K_3PO_4 (54,93 mg, 0,26 mmol) y CuI (3,8 mg, 0,02 mmol) en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto **329c** en forma de un aceite de color verde (70 mg) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS: ($M+H^+$):

398.

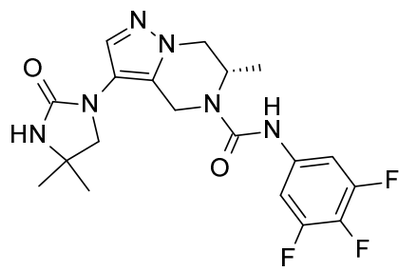
Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-fenil-imidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 329)

Una solución de 6-metil-3-(2-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **329c**, 70,0 mg, 0,18 mmol) en HCl/EtOAc (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se concentró para dar un producto en bruto (60 mg) que se usó directamente sin purificación adicional.

A una mezcla de 3,4,5-trifluoroanilina (52,9 mg 0,36 mmol) y DIPEA (92,9 mg, 0,72 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió trifosgeno (32,65 mg 0,11 mmol) a 0 ºC. Después de 1 hora a la mezcla de reacción se le añadió el producto en bruto que se ha obtenido anteriormente (60,0 mg 0,18 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 329** en forma de un sólido de color blanco (12,3 mg). LCMS: ($M+H^+$): 471. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 7H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 5,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 6,1, 8,9 Hz, 1H), 1,43 - 1,39 (m, 3H)

Ejemplo 330

(6S)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



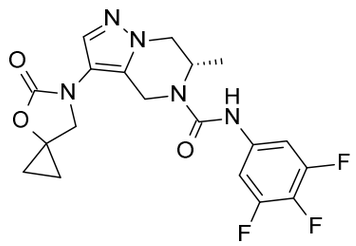
Preparación de (6S)-3-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 330)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 329** usando 2-metilpropano-1,2-diamina en lugar de 1-feniletano-1,2-diamina (compuesto **329a**). El Ejemplo **330** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS: ($M+H^+$): 423. ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 6,4, 10,9 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,48

(s a, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 331

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-4-oxa-6-azaespiro[2,4]heptan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

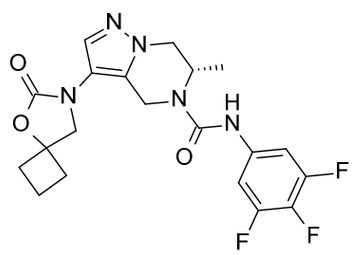


Preparación de (6S)-6-metil-3-(5-oxo-4-oxa-6-azaespiro[2,4]heptan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 331)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 329** usando 1-(aminometil)ciclopropanol en lugar de 1-feniletano-1,2-diamina (compuesto **329a**). El Ejemplo **331** (24 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $(M+H^+)$: 422. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 6,3, 10,2 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,54 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 5H), 0,94 - 0,86 (m, 2H).

Ejemplo 332

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-oxa-7-azaespiro[3,4]octan-7-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



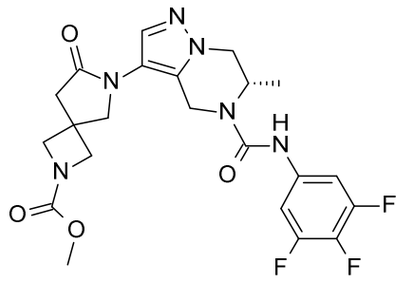
Preparación de (6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-oxa-7-azaespiro[3,4]octan-7-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 332)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 329** usando 1-(aminometil)ciclobutanol en lugar de 1-feniletano-1,2-diamina (compuesto **329a**). El Ejemplo **332** (15,0 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $(M+H^+)$: 437. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 5,06 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 1H), 4,53 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,39 (m, J = 3,8, 8,4, 12,4 Hz,

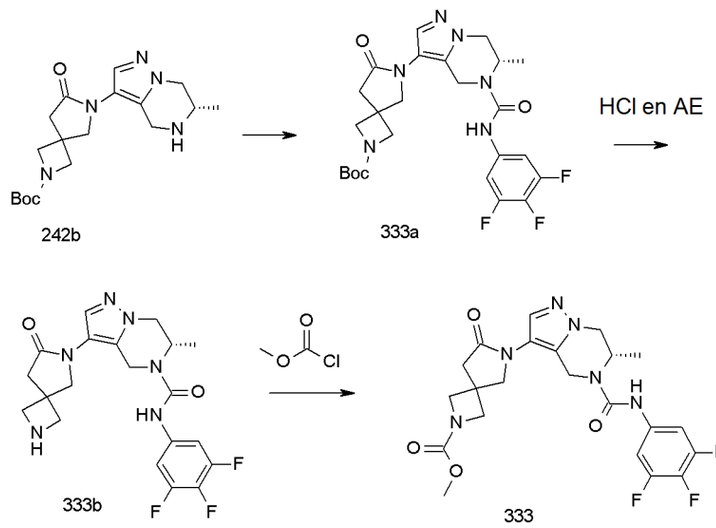
2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 333

6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto 333a)

Una mezcla de 3,4,5-trifluoroanilina (244,0 mg, 1,66 mmol), DIPEA (428 mg, 3,32 mmol) y trifosgeno (148 mg 0,5 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 0 ºC durante 1 hora, a la que se le añadió 6-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto **242b**, 300,0 mg 0,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **333a** (60,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 535.

Etapa 2: Preparación de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto 333b)

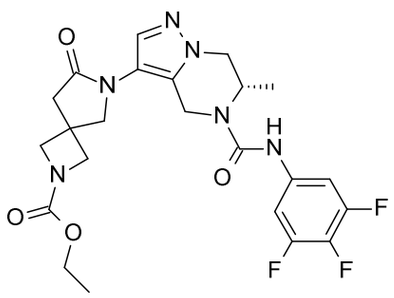
Una solución de 6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto **333a**, 60 mg, 0,11 mmol) en HCl/EtOAc (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró para proporcionar el compuesto **333b** en bruto (60 mg).

Etapa 3: Preparación de 6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 333)

A una solución de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **333b**, 20 mg) en DCM (5 ml) se le añadieron Et_3N (10 mg) y carbonocloridato de metilo (6 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 333** (16 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (M+1): 493. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 4,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,38 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 5H), 3,57 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 334

6-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de etilo

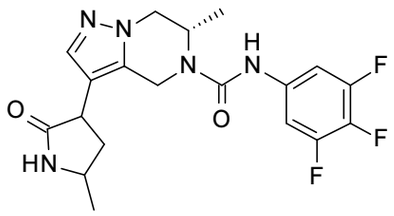


Preparación del Ejemplo 334

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 333** usando carbonocloridato de etilo en lugar de carbonocloridato de metilo. El Ejemplo **334** (16 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H$^+$): 507. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 4,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,38 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 7H), 2,76 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,24 - 1,08 (m, 6H).

Ejemplo 335

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

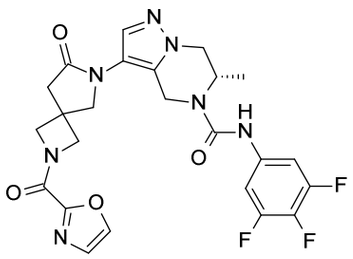


Preparación del Ejemplo 335

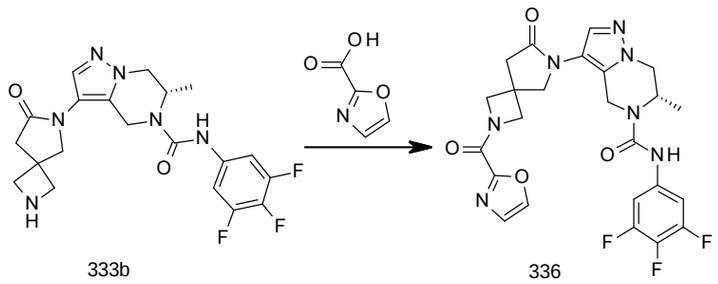
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 308** usando nitroetano en lugar de nitrometano. El Ejemplo **335** (5 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 2H), 4,96 - 5,19 (m, 2H), 4,43 - 4,58 (m, 1H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 4,09 - 4,19 (m, 1H), 3,72 - 3,97 (m, 2H), 1,77 - 2,70 (m, 2H), 1,13 - 1,36 (m, 6H).

Ejemplo 336

(6S)-6-metil-3-[2-(oxazol-2-carbonil)-7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



Preparación del Ejemplo 336



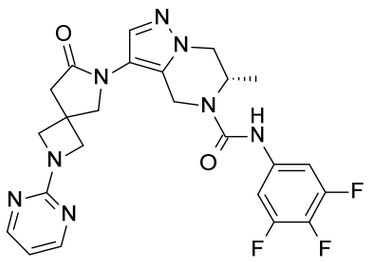
333b 336

Una mezcla de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **333b**, 120,0 mg, 0,28 mmol), ácido oxazol-2-carboxílico (35,1 mg, 0,31 mmol), DIPEA (144,5 mg, 1,14 mmol), EDCI (98,0 mg, 0,84 mmol) y HOBt (113,5 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 30 ºC durante 12 horas, y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 336** (6,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 530. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ

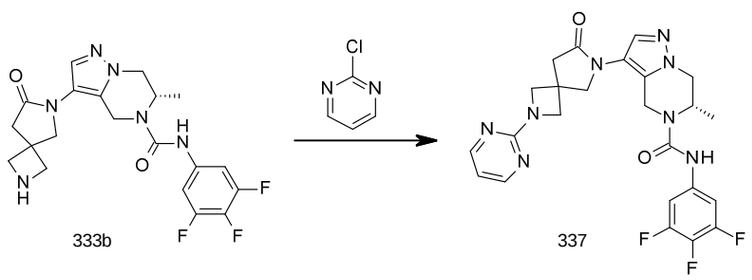
ppm 8,10 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 2H), 4,52 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 3H), 4,19 - 4,10 (m, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 337

(6S)-6-metil-3-(7-oxo-2-pirimidin-2-il-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



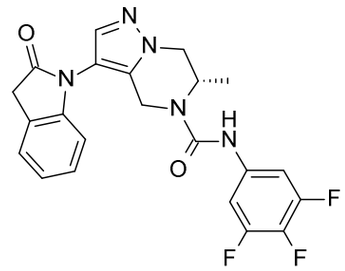
Preparación del Ejemplo 337



Una mezcla de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (compuesto **333b**, 120,0 mg, 0,28 mmol), 2-cloropirimidina (42,0 mg, 0,36 mmol), Cs_2CO_3 (81,6 mg, 0,6 mmol), $Pd(dba)_2$ (55,2 mg, 0,06 mmol), Xantphos (CAS:161265-03-8, 34,8 mg, 0,06 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 90 ºC en microondas y en una atmósfera de N_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 337** en forma de un sólido de color amarillo (5,6 mg). LCMS ($M+H^+$): 513. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,74 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,54 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 3H), 4,21 - 4,13 (m, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 338

(6S)-6-metil-3-(2-oxoindolin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

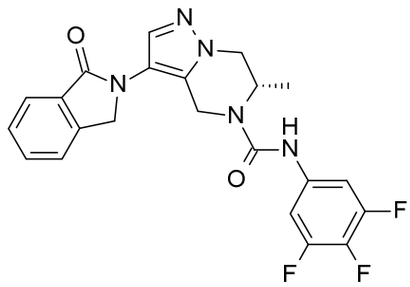


Preparación del Ejemplo 338

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando indolin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3,4,5-trifluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **338** se obtuvo en forma de un sólido de color gris (38 mg). LCMS ($M+H^+$): 442. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 339

(6S)-6-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

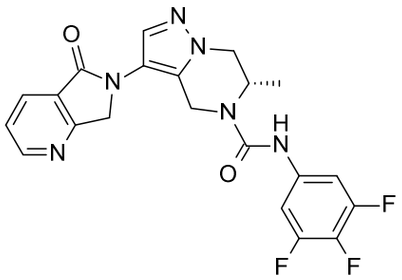


Preparación del Ejemplo 339

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando isoindolin-1-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3,4,5-trifluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **339** se obtuvo en forma de un sólido de color gris (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 442. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 5,12 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,89 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 340

(6S)-6-metil-3-(5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

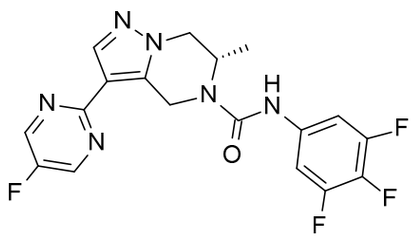


Preparación del Ejemplo 340

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-5-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3,4,5-trifluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **340** se obtuvo en forma de un sólido de color gris (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 443. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,80 (dd, J = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 5,0, 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H),, 5,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,61 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 341

(6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

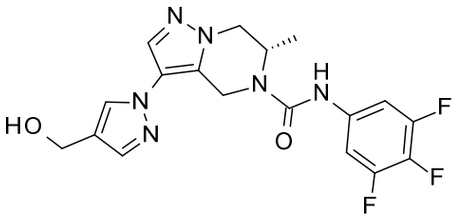


Preparación del Ejemplo 341

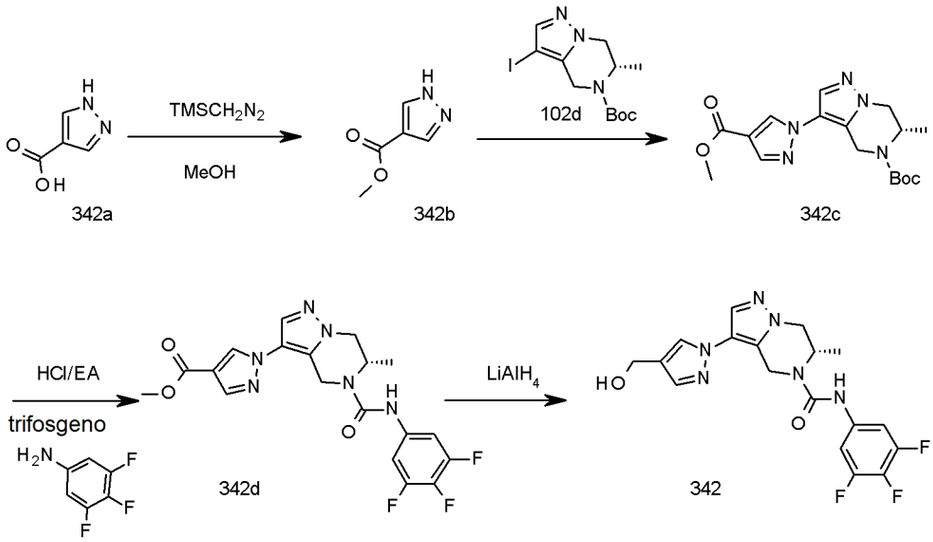
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (6S)-3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **288b**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**) y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **341** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16,8 mg). LCMS: ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 5,50 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,80 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,3, 12,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 342

(6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (compuesto 342b)

A una solución de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (450,0 mg, 4,01 mmol) en MeOH (15,0 ml) se le añadió $TMSCH_2N_2$ (20,1 ml, 40,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **342b** en bruto en forma de un sólido de color blanco (500 mg). LCMS ($M+H^+$): 127. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 - 8,08 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de terc-butil (6S)-3-(4-metoxicarbonilpirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de metilo (compuesto 342c)

A una solución de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**,363,0 mg, 1,0 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadieron 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (compuesto **342b**, 189,2 mg, 1,5 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,2 mg, 0,1 mmol), Cs_2CO_3 (651,6 mg, 2,0 mmol) y Cu_2O (18,9 mg, 0,1 mmol) en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 12 horas. El

disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc: 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **342c** en forma de un aceite incoloro (50,0 mg). LCMS: ($M+H^+$): 362.

Etapa 3: Preparación de 1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazol-4-carboxilato de metilo (compuesto 342d)

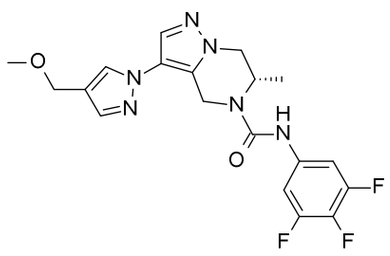
El compuesto **342d** se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina, y terc-butil (6S)-3-(4-metoxicarbonilpirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de metilo (compuesto **342c**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El compuesto **342d** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 435.

Etapa 4: Preparación de (6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 342)

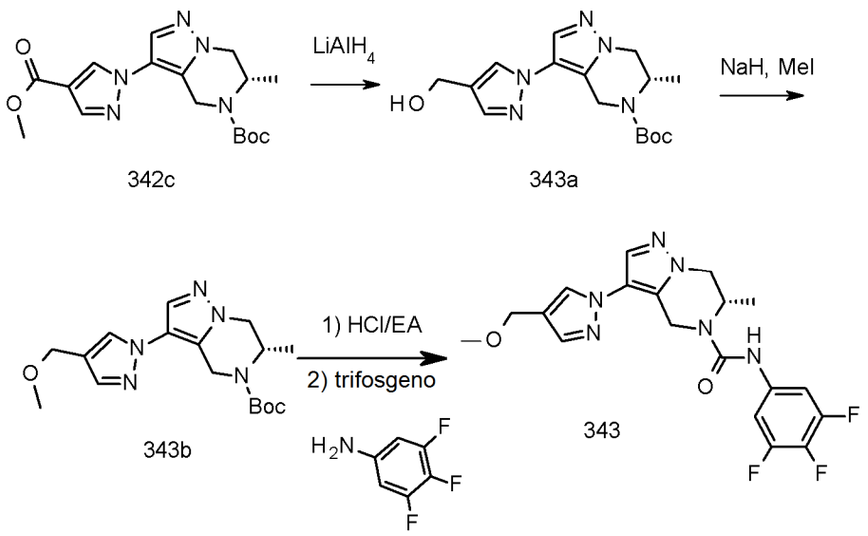
A una solución de 1-[(6S)-6-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazol-4-carboxilato de metilo (compuesto **342d**) (20,0 mg, 0,046 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (3,5 mg, 0,092 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después de añadir unas gotas de agua, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 342** en forma de un sólido de color blanco (7,7 mg). LCMS: ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H),, 5,23 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 343

(6S)-3-[4-(metoximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 343a)

A una solución de terc-butil (6S)-3-(4-metoxicarbonilpirazol-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de metilo (compuesto **342c**, 50,0 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (5,3 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del producto **343a** en bruto en forma de un aceite de color amarillo (30,0 mg). LCMS: ($M+H^+$): 334,2.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-[4-(metoximetil)pirazol-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 343b)

A una solución de (6S)-3-[4-(hidroximetil)pirazol-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **343a**, 30,0 mg, 0,089 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron NaH (4,32 mg, 0,11 mmol) y CH_3I (15,3 mg, 0,11 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 1 hora, se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró para dar el compuesto **342b** en bruto en forma de un aceite incoloro (30 mg), que se usó en a siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: ($M+H^+$): 348.

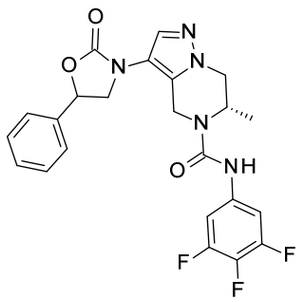
Etapa 3: Preparación de (6S)-3-[4-(metoximetil)pirazol-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 343)

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 11** mediante 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-(trifluorometil)anilina, y (6S)-3-[4-(metoximetil)pirazol-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **343b**) en lugar de 3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **11a**). El Ejemplo

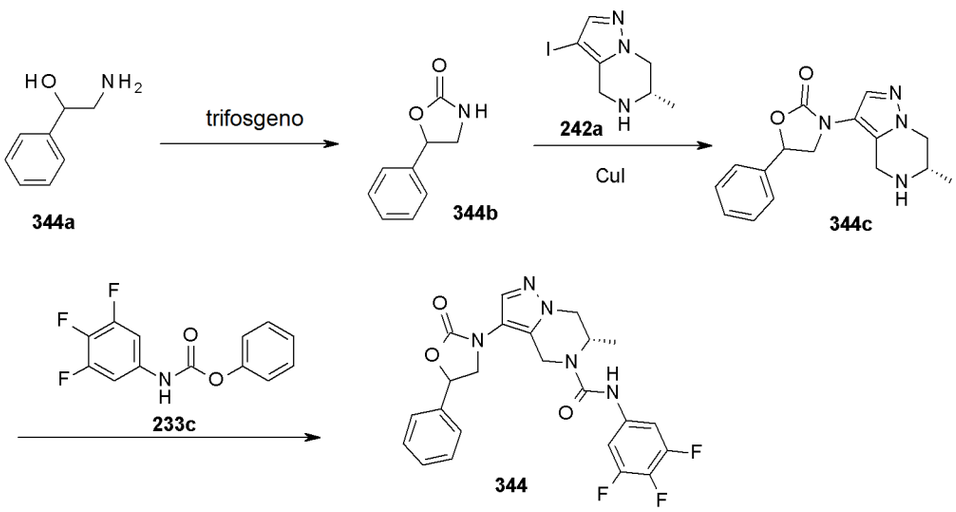
343 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,3 mg). LCMS: ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H),, 5,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 4,69 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 344

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 5-feniloxazolidin-2-ona (compuesto 344b)**

A una solución de 2-amino-1-fenil-etanol (compuesto **344a**, 1,1 g, 8,0 mmol) y TEA (2,4 g, 24,0 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió trifosgeno (0,71 g, 2,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **344b** en forma de un sólido de color blanco (290 mg). LCMS ($M+H^+$): 164.

Etapa 2: **preparación de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-fenil-oxazolidin-2-ona (compuesto 344c)**

A una solución de 5-feniloxazolidin-2-ona (compuesto **344b**, 75,1 mg, 0,46 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron (6S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-

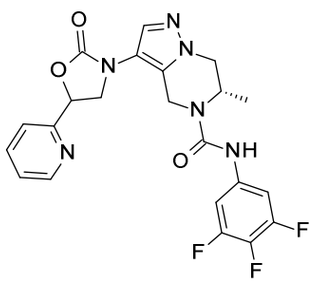
tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **242a**, 100,0 mg, 0,38 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (5,6 mg, 0,04 mmol) K_3PO_4 (160,6 mg, 0,76 mmol) y CuI (7,6 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 120 ºC durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 30:1-10:1) para dar el compuesto **344c** en forma de un aceite de color amarillo (80,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 299.

Etapa 3: preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 344)

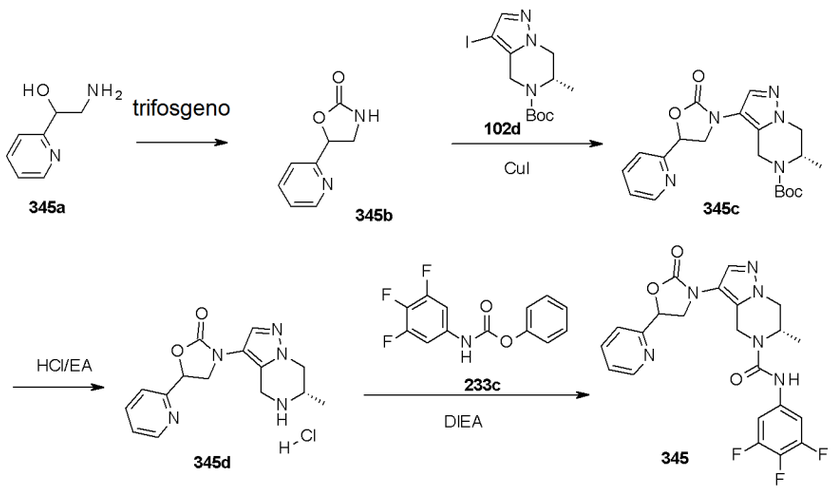
A una solución de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-fenil-oxazolidin-2-ona (compuesto **344c**, 62,8 mg 0,3 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió DIPEA (104,5 mg, 0,8 mmol), y una solución de N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 80,0 mg 0,27 mmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 344** (16 mg). LCMS ($M+H^+$): 472. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,56 - 7,40 (m, 5 H), 7,29 (ddd, J = 10,29, 6,40, 3,64 Hz, 2 H), 5,80 (t, J = 8,16 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 16,94, 4,64 Hz, 1 H), 5,02 – 4,94 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 17,32 Hz, 1 H), 4,42 (dt, J = 13,80, 8,78 Hz, 1 H), 4,35 - 4,27 (m, 1 H), 4,21 - 4,14 (m, 1 H), 3,99 (dt, J = 11,86, 8,38 Hz, 1 H), 1,32-1,26 (m, 3 H).

Ejemplo 345

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(2-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 5-(2-piridil)oxazolidin-2-ona (compuesto 345b)**

A una solución de 2-amino-1-(2-piridil)etanol (compuesto **345a**, 200,0 mg, 1,45 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DIPEA (560,9 mg, 4,34 mmol) y trifosgeno (214,8 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se concentró al vacío y se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto **345b** en forma de un aceite de color amarillo (107,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 165.

Etapa 2: **preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(2-piridil)oxazolidin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 345c)**

A una mezcla de 5-(2-piridil)oxazolidin-2-ona (compuesto **345b**, 80,0 mg, 0,49 mmol), CuI (18,6 mg, 0,10 mmol), K_3PO_4 (206,9 mg, 0,97 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,2 mg, 0,10 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 177,0 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 15 horas, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1, Fr = 0,25) para proporcionar el compuesto **345c** (50,0 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS ($M+H^+$): 400.

Etapa 3: **preparación de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-(2-piridil)oxazolidin-2-ona; clorhidrato (compuesto 345d)**

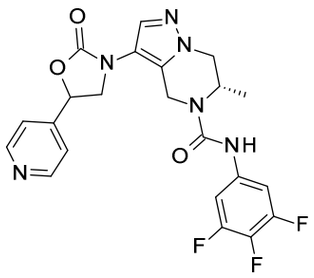
Se disolvió (6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(2-piridil)oxazolidin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **345c**, 50,0 mg, 0,13 mmol) en HCl/EtOAc (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y después se concentró para proporcionar el compuesto **345d** en forma de un aceite de color amarillo (40,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 300.

Etapa 4: preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(2-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 345)

A una mezcla de 3-[(6S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-(2-piridil)oxazolidin-2-ona (compuesto **345d**, 40,0 mg, 0,13 mmol), y DIPEA (51,8 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 42,9 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después se purificó por HPLC prep. para proporcionar el **Ejemplo 345** en forma de un sólido de color blanco (6,6 mg). LCMS ($M+H^+$): 473. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,78 - 8,69 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,01 - 5,86 (m, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 2H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 3H).

Ejemplo 346

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(4-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

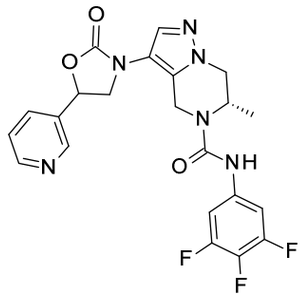


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(4-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 346)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 345** usando 2-amino-1-(4-piridil)etanol en lugar de 2-amino-1-(2-piridil)etanol. El **Ejemplo 346** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (60,0 mg). LCMS: ($M+H^+$): 473. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 5,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 9,7, 16,9 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 3,4, 6,7 Hz, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,96 (td, J = 8,2, 12,7 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 347

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(3-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

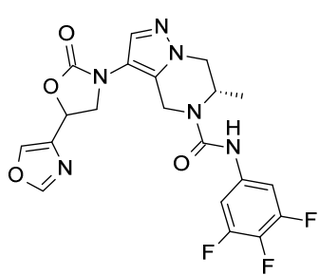


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-5-(3-piridil)oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 347)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 345** usando 2-amino-1-(3-piridil)etanol en lugar de 2-amino-1-(2-piridil)etanol. El Ejemplo **347** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (5 mg). LCMS: ($M+H^+$): 473. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 9,14 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,65 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 2H), 5,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 16,9, 4,6 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,33-4,48 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,97-4,07 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 3H)

Ejemplo 348

(6S)-6-metil-3-(5-oxazol-4-il-2-oxo-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

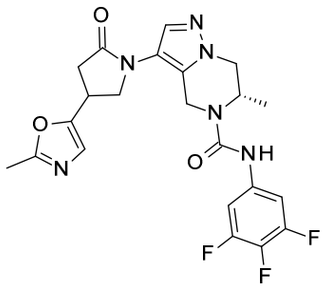


Preparación de (6S)-6-metil-3-(5-oxazol-4-il-2-oxo-oxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 348)

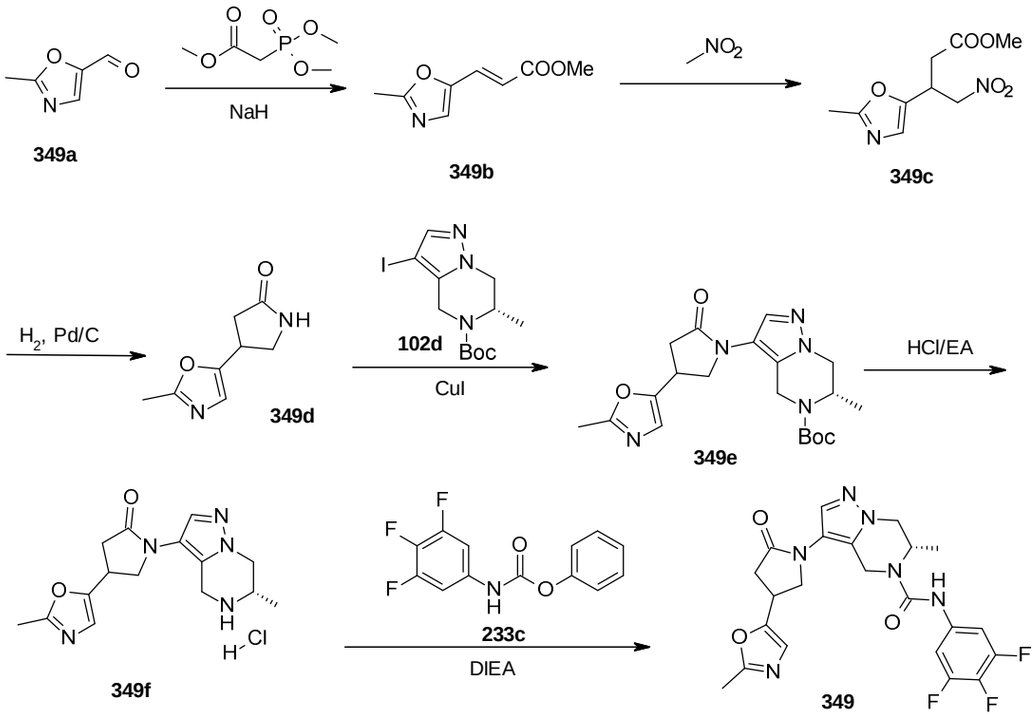
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 289** usando oxazol-4-carbaldehído en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído. El **Ejemplo 348** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 463. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 5,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 10,9, 16,9 Hz, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 4,6, 16,9 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 349

(6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (E)-3-(2-metiloxazol-5-il)prop-2-enoato de metilo (compuesto 349b)

A una solución de 2-metiloxazol-5-carbaldehído (compuesto **349a**, 1,4 g, 12,6 mmol) y 2-dimetoxifosforilacetato de metilo (4,7 g, 13,7 mmol) en THF (30,0 ml) se le añadió NaH (1,0 g, 25,2 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se inactivó con hielo-agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto **349b** en bruto (2,0 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 168.

Preparación de 3-(2-metiloxazol-5-il)-4-nitro-butanoato de metilo (compuesto 349c)

A una solución de (E)-3-(2-metiloxazol-5-il)prop-2-enoato (compuesto **349b**, 2,0 g, 12,0 mmol) en nitrometano (20 ml) se le añadió DBU (2,0 g, 13,2 mmol) a

0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **349c** en forma de un aceite de color amarillo (1,9 g). LCMS ($M+H^+$): 229.

Preparación de 4-(2-metiloxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 349d)

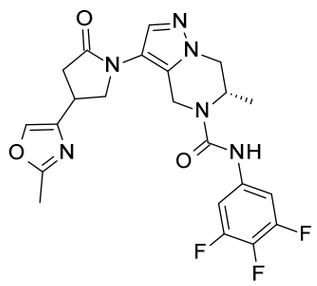
Una mezcla de reacción de 3-(2-metiloxazol-5-il)-4-nitro-butanoato de metilo (compuesto **349c**, 1,9 g, 8,3 mmol) y Pd/C (200 mg) en metanol (20 ml) se agitó a 50 ºC durante 12 horas en una atmósfera de H_2 a 1 atm, después se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **349d** en forma de un sólido de color blanco (260 mg). LCMS ($M+H^+$): 167.

Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 349)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 345** usando 4-(2-metiloxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **349d**) en lugar de 5-(2-piridil)oxazolidin-2-ona (compuesto **345b**). El **Ejemplo 349** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 475. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1 H), 7,28 (dd, J = 10,29, 6,53 Hz, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 5,09 - 5,00 (m, 1 H), 4,99 - 4,93 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 16,94, 1,63 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,67, 3,64 Hz, 1 H), 4,23 - 4,12 (m, 2 H), 4,03 – 3,89 (m, 2 H), 2,97 (dd, J = 17,07, 8,78 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 17,19, 7,40 Hz, 1 H), 2,46 (d, J = 1,25 Hz, 3 H), 1,31-1,29 (m, 3 H).

Ejemplo 350

(6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



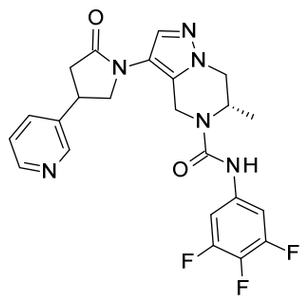
Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(2-metiloxazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 350)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 349** usando 2-metiloxazol-4-carbaldehído en lugar de 2-metiloxazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo**

350 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (25 mg). LCMS ($M+H^+$): 475. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,75 (d, J = 1,25 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,29 (dd, J = 10,92, 6,40 Hz, 2 H), 5,06 (dd, J = 17,07, 5,27 Hz, 1 H), 5,00 – 4,93 (m, 1 H), 4,52 (dd, J = 16,94, 5,90 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,80, 4,52 Hz, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 2 H), 3,93 - 3,75 (m, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 1 H), 2,73 (dd, J = 17,07, 7,53 Hz, 1 H), 2,47 (s, 1,5 H), 2,46 (s, 1,5 H), 1,31-1,29 (m, 3 H).

Ejemplo 351

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

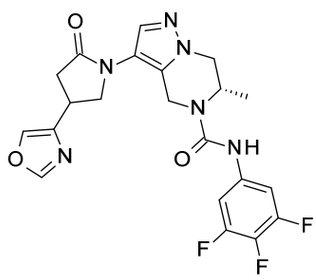


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 351)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 349** usando piridin-3-carbaldehído en lugar de 2-metiloxazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo 351** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 471. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,70 - 8,42 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 5,08 (dd, J = 11,2, 16,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 13,1, 16,9 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 352

(6S)-6-metil-3-(4-oxazol-4-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



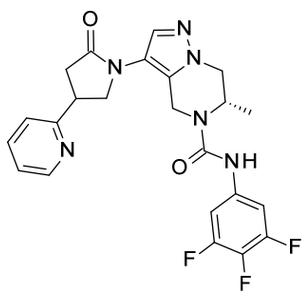
Preparación de (6S)-6-metil-3-(4-oxazol-4-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 352)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 349** usando

oxazol-4-carbaldehído en lugar de 2-metiloxazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo 352** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 mg). LCMS ($M+H^+$): 461. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,25 Hz, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 2 H), 5,07 (dd, J = 16,94, 4,89 Hz, 1 H), 5,00 – 4,95 (m, 1 H), 4,52 (dd, J = 17,07, 4,27 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 12,67, 4,39 Hz, 1 H), 4,22 - 4,11 (m, 2 H), 3,98 - 3,82 (m, 2 H), 2,94 (dd, J = 17,07, 8,78 Hz, 1 H), 2,83 - 2,70 (m, 1 H), 1,28 (d, J = 7,03 Hz, 3 H).

Ejemplo 353

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

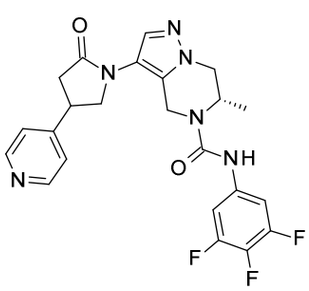


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 353)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 349** usando piridin-2-carbaldehído en lugar de 2-metiloxazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo 353** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (56 mg). LCMS ($M+H^+$): 471. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (tt, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 5,07 (dd, J = 11,1, 16,9 Hz, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 9,0, 16,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 3H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 354

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(4-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

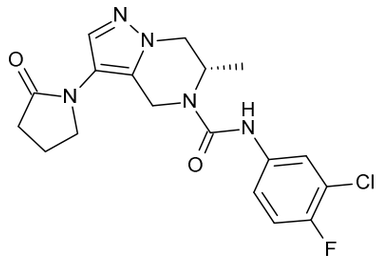


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(4-piridil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 354)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 349** usando piridin-4-carbaldehído en lugar de 2-metiloxazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo 354** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS (M+H+): 471. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (s a, 2H), 7,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 5,12 - 4,94 (m, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 3H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 8,5, 16,9 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 355:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

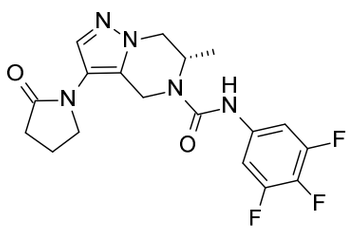


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 355):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de fenil N-[2-(difluorometil)-4-piridil] (compuesto **218c**). El **Ejemplo 355** se obtuvo en forma de un sólido (100 mg). LCMS (M+H^{+}): 392. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,65 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 5,18 - 5,05 (m, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 356:

(6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

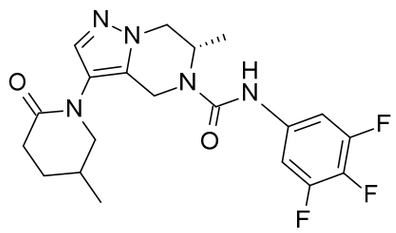


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 356):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de fenil N-[2-(difluorometil)-4-piridil] (compuesto **218c**). El **Ejemplo 356** se obtuvo en forma de un sólido (933 mg). LCMS ($M+H^+$): 394. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 358:

(6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1-piperidil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

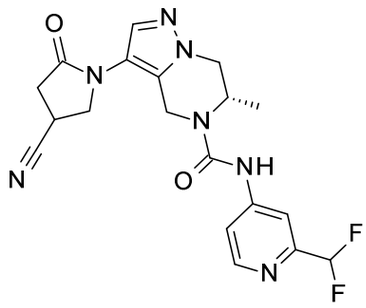


Preparación de (6S)-6-metil-3-(5-metil-2-oxo-1-piperidil)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 358):

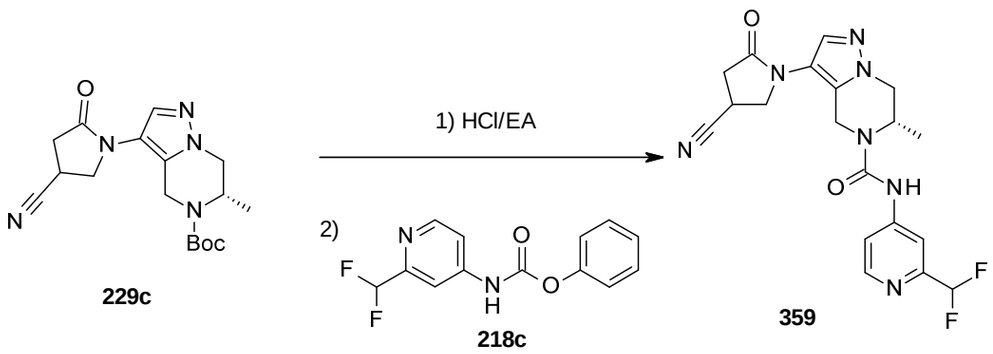
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 5-metilpiperidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de fenil N-[2-(difluorometil)-4-piridil] (compuesto **218c**). El **Ejemplo 358** se obtuvo en forma de un sólido (24 mg). LCMS ($M+H^+$): 422. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,22 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,47 (s, 0,5H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,89 (d, J = 17,1 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 16,8 Hz, 0,5H), 4,32-4,15 (m, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 0,5H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 10,0, 12,0 Hz, 0,5H), 2,75 - 2,54 (m, 2H), 2,28 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 3H), 1,16-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 359:

(6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

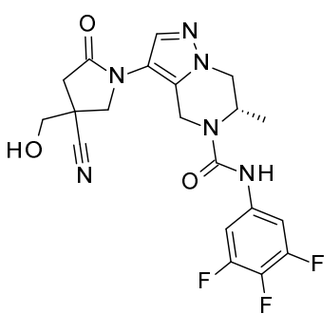


Preparación de (6S)-3-(4-ciano-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 240):

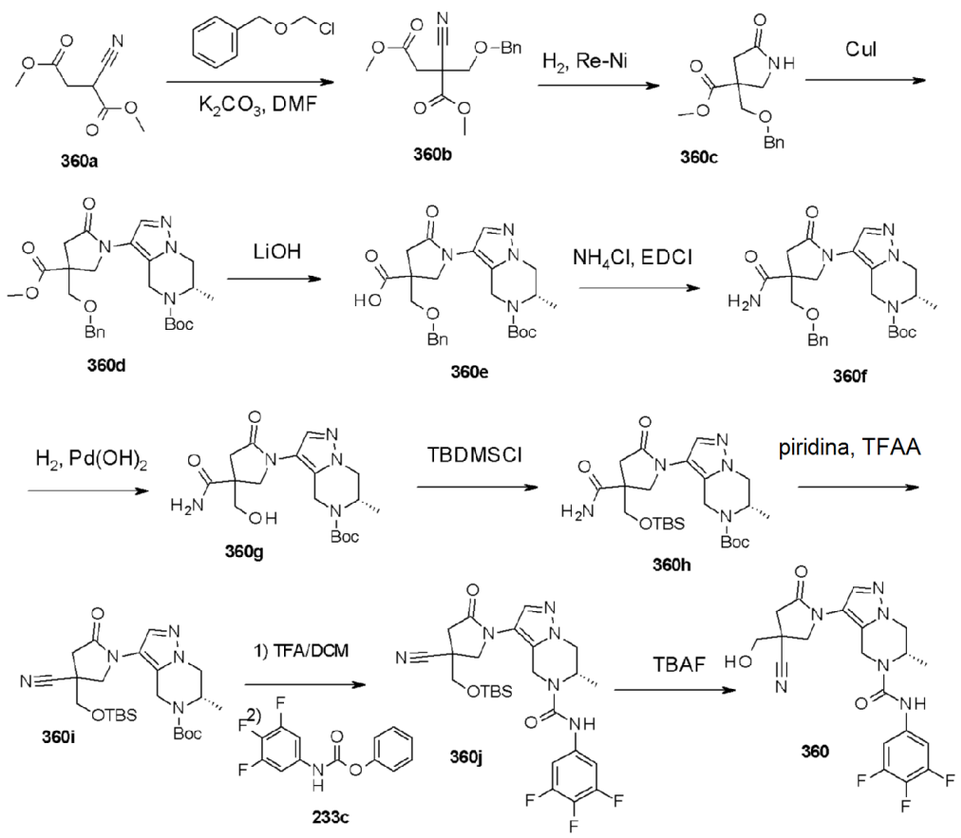
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 229** usando N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**). El **Ejemplo 359** se obtuvo en forma de un sólido (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 416. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 7,91 (s, 0,5H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,5H), 6,76 - 6,44 (m, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,29 - 4,02 (m, 3H), 3,68 - 3,53 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H).

Ejemplo 360:

(6S)-3-[4-ciano-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 2-((benciloxi)metil)-2-cianosuccinato de dimetilo (compuesto 360b)**

A una solución de 2-cianosuccinato de dimetilo (compuesto **360a**, 342 mg, 2 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ((clorometoxi)metil)benceno (470 mg, 417 µl, 3 mmol) y K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con PE/EtOAc (v/v=2/1) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con PE/EtOAc (v/v = 2/1). La fase orgánica combinada se concentró, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **360b** (470 mg). LCMS ($M+H^+$): 292.

Etapa 2: preparación de 3-((benciloxi)metil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto 360c)

A una suspensión de níquel Raney (138 mg, 1,61 mmol) (prelavado por metanol) en MeOH (10 ml) se le añadió 2-((benciloxi)metil)-2-cianosuccinato de dimetilo (compuesto **360b**, 470 mg, 1,61 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó a 40 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **360c** en bruto (370 mg). LCMS ($M+H^+$): 264.

Etapa 3: preparación de 3-(4-((benciloxi)metil)-4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 360d)

La mezcla de reacción de 3-((benciloxi)metil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **360c**, 370 mg, 1,41 mmol), (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato (compuesto **102d**, 459 mg, 1,26 mmol), K_3PO_4 (597 mg, 2,81 mmol), CuI (53,5 mg, 281 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (40 mg, 281 µmol) en DMSO (15 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **360d** (561 mg). LCMS ($M+H^+$): 499.

Etapa 4: preparación de ácido 3-((benciloxi)metil)-1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto 360e)

A una solución del compuesto 3-(4-((benciloxi)metil)-4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **360d**, 561 mg, 1,13 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (236 mg, 5,63 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl a pH 5,0 y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto **360e** en bruto (518 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 485.

Etapa 5: preparación de 3-(4-((benciloxi)metil)-4-carbamoil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 360f)

A una solución del compuesto ácido 3-((benciloxi)metil)-1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **360e**, 570 mg, 1,18 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron clorhidrato de amoniaco (189 mg, 3,53 mmol), EDCI (293 mg, 1,53 mmol), DIPEA (1,55 g, 2,05 ml, 12 mmol) y hidroxibenzotriazol (47,7 mg, 353 µmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 50 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto **360f** en bruto (569 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 484.

Etapa 6: Preparación de (6S)-3-[4-carbamoil-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de

terc-butilo (compuesto 360 g)

A una solución del compuesto 3-(4-((benciloxi)metil)-4-carbamoil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **360f**, 569 mg, 1,18 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (165 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 3 horas en una atmósfera de H_2 a 1 atm. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto **360 g** en bruto (463 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 394.

Etapa 7: Preparación de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-carbamoil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 360h)

A una solución del compuesto 3-(4-carbamoil-4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **360 g,** 463 mg, 1,18 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron imidazol (160 mg, 2,35 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (355 mg, 2,35 mmol). Después de agitarse a 35 ºC durante 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **360h** en bruto (597 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ($M+H^+$): 508.

Etapa 8: Preparación de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 360i)

A una solución del compuesto 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-carbamoil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **360h**, 597 mg, 1,18 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió piridina (489 mg, 0,5 ml, 6,18 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con N_2 y se enfrió a 0 ºC, a la que se le añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (752 mg, 0,5 ml, 3,58 mmol) en THF seco (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 3 horas, se inactivó con hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **360i** (350 mg). LCMS ($M+H^+$): 490.

Etapa 9: Preparación de (6S)-3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxamida (compuesto 360j)

La mezcla de reacción del compuesto 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **360i**, 350 mg, 715 µmol) y ácido trifluoroacético

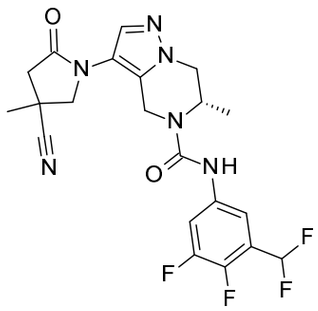
(2,96 g, 2 ml, 26 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y después se añadió tolueno para la destilación azeotrópica. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadieron DIPEA (754 mg, 1 ml, 5,83 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**,191 mg, 715 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 40 ºC, después se inactivó con hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **360j** (330 mg). LCMS ($M+H^+$): 563.

Etapa 10: preparación de (6S)-3-[4-ciano-4-(hidroximetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 360)

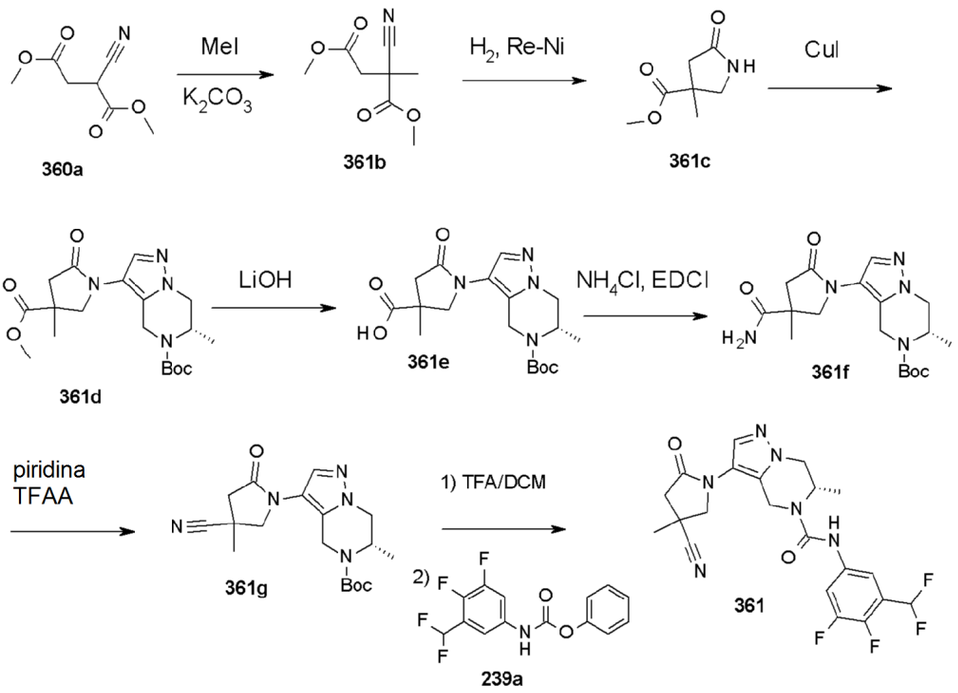
A una solución del compuesto (6S)-3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxamida (compuesto **360j**, 330 mg, 587 µmol) en THF (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,81 g, 2 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el **Ejemplo 360** (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 449. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,35 - 7,19 (m, 2H), 5,06 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 5,01 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,50 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 361:

(6S)-3-(4-ciano-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto 361c)

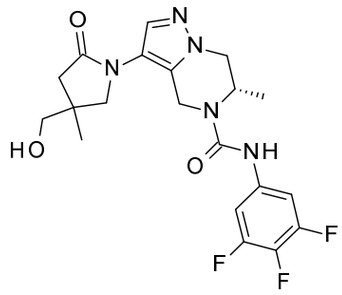
Se preparó 3-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **361c**) de forma análoga al 3-((benciloxi)metil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **360c**) usando yoduro de metilo en lugar de ((clorometoxi)metil)benceno.

Preparación de (6S)-3-(4-ciano-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 361):

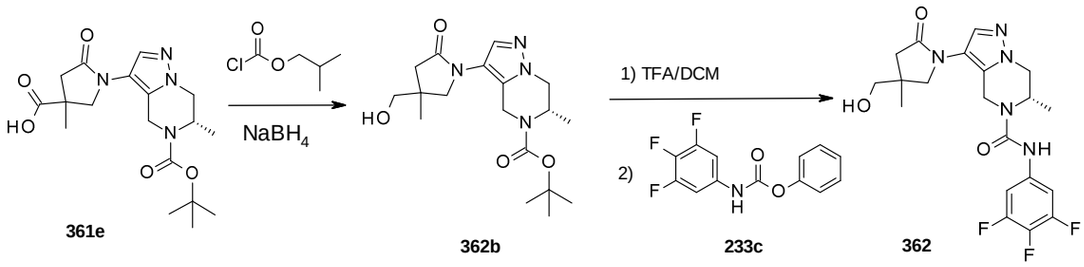
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 229** usando 3-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **361c**) en lugar de 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo, y N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **239a**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo. El **Ejemplo 361** se obtuvo en forma de un sólido (64 mg). LCMS ($M+H^+$): 465. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,19 - 6,84 (m, 1H), 5,08 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,04 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H),, 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,36 - 4,15 (m, 3H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,09 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 362:

(6S)-3-[4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 362b)**

A una mezcla del compuesto ácido 1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **361e**, 189 mg, 0,5 mmol) y 4-metilmorfolina (75,9 mg, 82,5 µl, 750 µmol) en THF seco (3 ml) a -10 ºC se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (81,9 mg, 78,2 µl, 600 µmol). Después de agitarse a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de borohidruro sódico (37,8 mg, 1 mmol) y hielo (3 g). La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM, la fase orgánica se combinó y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **362b** (100 mg). LCMS ($M+H^+$): 365.

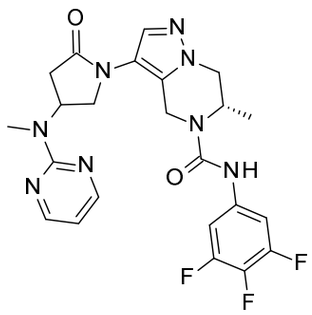
Etapa 2: preparación de (6S)-3-[4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 362)

Una solución del compuesto 3-(4-(hidroximetil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **362b**, 100 mg, 274 µmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadió DIPEA (371 mg, 0,5 ml, 2,87 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 95,3 mg, 357 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 362** (46 mg). LCMS ($M+H^+$): 438. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H),

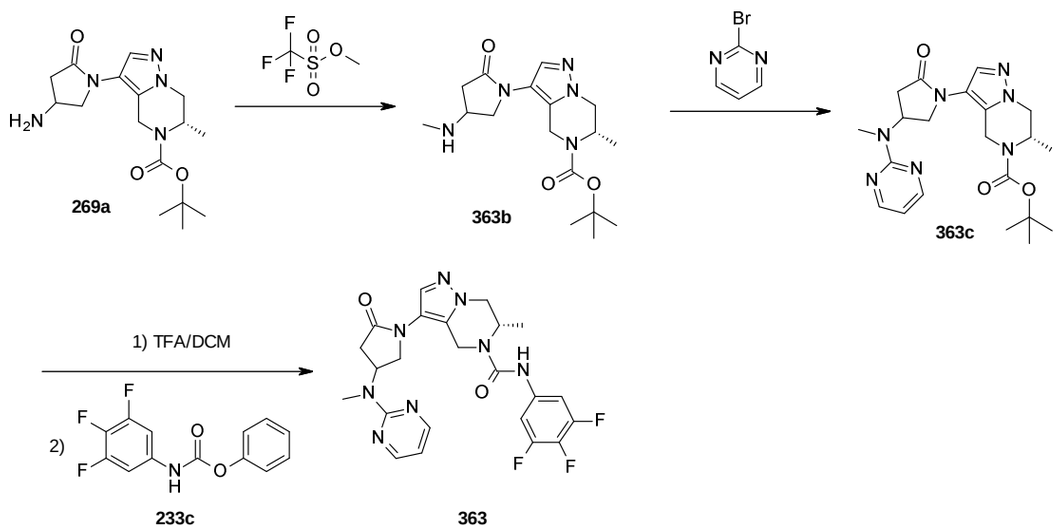
5,05 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 5,01 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 6H).

Ejemplo 363:

(6S)-6-metil-3-[4-[metil(pirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 6-metil-3-(4-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 363b)**

A una solución del compuesto 3-(4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **269a**, 33,5 mg, 0,1 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (810 mg, 0,5 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (24,6 mg, 17 µl, 150 µmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (324 mg, 0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **363b** (17,5 mg). LCMS ($M+H^+$): 350.

Etapa 2: preparación de 6-metil-3-(4-(metil(pirimidin-2-il)amino)-2-

oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 363c)

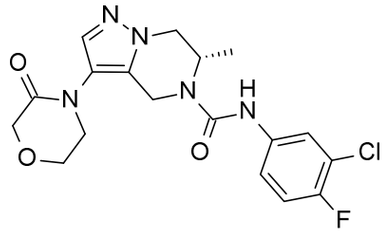
A una solución del compuesto 6-metil-3-(4-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **363b**, 34,9 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIPEA (377 mg, 0,5 ml, 2,92 mmol), yoduro potásico (24,9 mg, 150 µmol) y 2-bromopirimidina (17,5 mg, 110 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto en bruto **363c** (28 mg). LCMS ($M+H^+$): 428.

Etapa 3: preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[metil(pirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 363)

Una solución de 6-metil-3-(4-(metil(pirimidin-2-il)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **363c**, 70 mg, 164 µmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCE (2 ml), al que se le añadieron DIPEA (371 mg, 0,5 ml, 2,87 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 56,9 mg, 213 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con hielo-agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por separación por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 363** (28 mg). LCMS ($M+H^+$): 501. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,41-8,37 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,65 - 5,47 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,54 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 3H).

Ejemplo 364:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

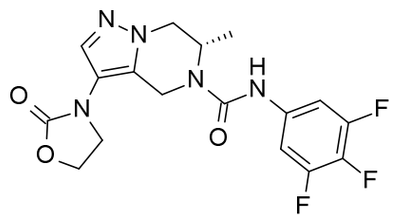


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 364):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**).. El **Ejemplo 364** se obtuvo en forma de un sólido (35 mg). LCMS ($M+H^+$): 408. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,62 (dd, J = 2,8, 6,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,89 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (ddd, J = 4,0, 5,8, 12,0 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 365:

(6S)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

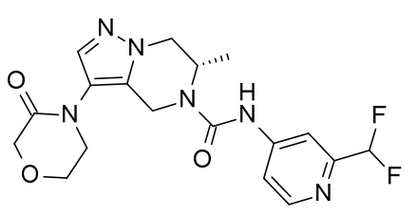


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 365):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando oxazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 365** se obtuvo en forma de un sólido (30 mg). LCMS ($M+H^+$): 396. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 2H), 5,15 - 5,01 (m, 2H), 4,67 - 4,54 (m, 2H), 4,46 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 5,3, 12,8 Hz, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 366:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

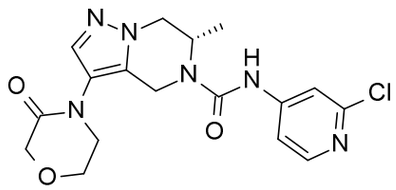


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 366):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 366** se obtuvo en forma de un sólido (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 407. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,75 - 6,45 (m, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (ddd, J = 3,6, 5,6, 11,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 367:

(6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

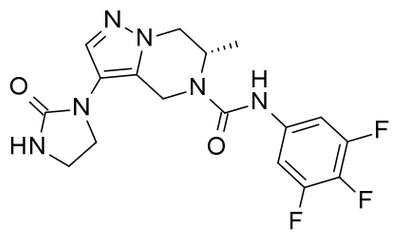


Preparación de (6S)-N-(2-cloro-4-piridil)-6-metil-3-(3-oxomorfolin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 367):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando morfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(2-cloro-4-piridil)carbamato en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 367** se obtuvo en forma de un sólido (41 mg). LCMS ($M+H^+$): 391. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,31 - 8,13 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 1,9, 5,6 Hz, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 1H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,15 - 3,93 (m, 4H), 3,73 (ddd, J = 3,6, 5,7, 12,0 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 368:

(6S)-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



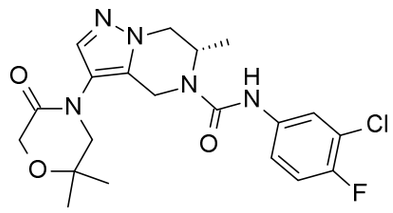
Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 368):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del

Ejemplo 223 usando imidazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **223c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 368** se obtuvo en forma de un sólido (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 395. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 5,15 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 371:

(6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

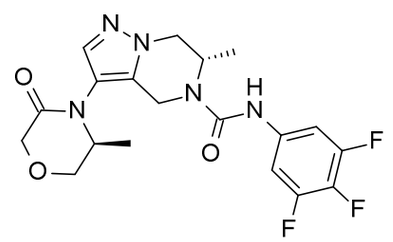


Preparación de (6S)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 371):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6,6-dimetilmorfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 371** se obtuvo en forma de un sólido (4 mg). LCMS ($M+H^+$): 436. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 1,43 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 372:

(6S)-6-metil-3-[(3S)-3-metil-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



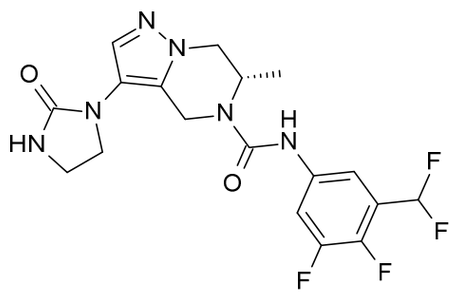
Preparación de (6S)-6-metil-3-[(3S)-3-metil-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo

372):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (5S)-5-metilmorfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 372** se obtuvo en forma de un sólido (14 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 2H), 5,12 (quint., J = 6,6 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,18 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 373:

(6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

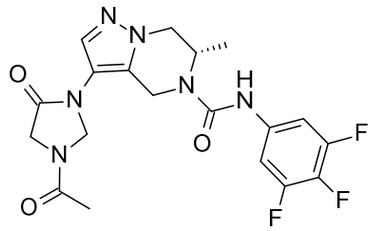


Preparación de (6S)-N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]-6-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 373):

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 223** usando imidazolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-[3-(difluorometil)-4,5-difluoro-fenil]carbamato de fenilo (compuesto **239a**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 373** se obtuvo en forma de un sólido (4 mg). LCMS ($M+H^+$): 427. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 374:

(6S)-3-(3-acetil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

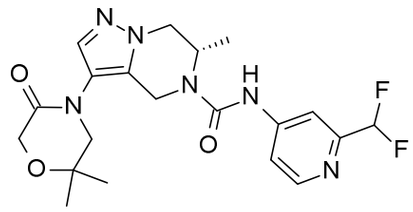


Preparación de (6S)-3-(3-acetil-5-oxo-imidazolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 374)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 248** usando cloruro de acetilo en lugar de metanosulfonato de metilsulfonilo. El **Ejemplo 374** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (41 mg). LCMS ($M+H^+$): 427. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 5,39 - 5,28 (m, 1H), 5,26 - 5,15 (m, 1H), 5,12 - 4,99 (m, 2H), 4,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 1,6, 12,9 Hz, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 3H), 1,40 - 1,30 (m, 3H).

Ejemplo 375:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

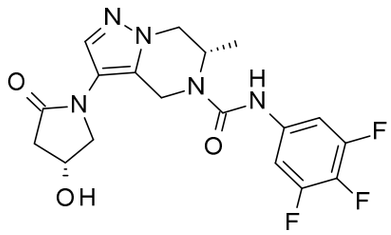


Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-(2,2-dimetil-5-oxo-morfolin-4-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 375):

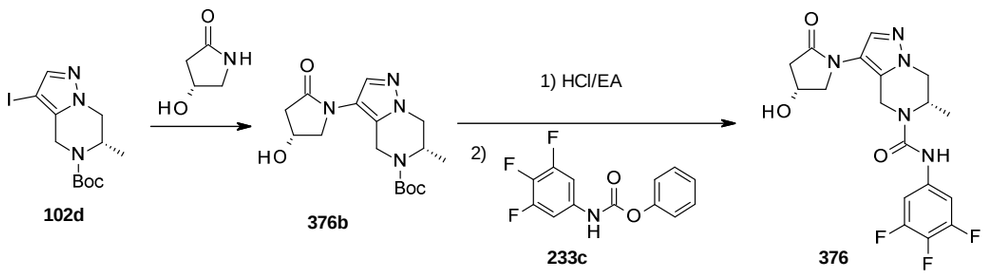
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6,6-dimetilmorfolin-3-ona en lugar de pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 375** se obtuvo en forma de un sólido (34 mg). LCMS ($M+H^+$): 435. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,9, 5,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 6,78 - 6,44 (m, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,97 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 4H), 4,06 (dd, J = 1,5, 13,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 8,5 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 376:

(6S)-3-[(4R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

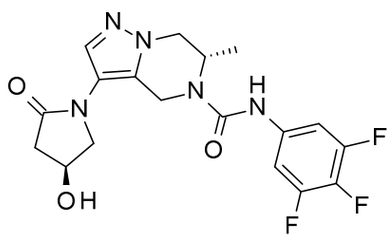


Preparación de (6S)-3-[(4R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 376):

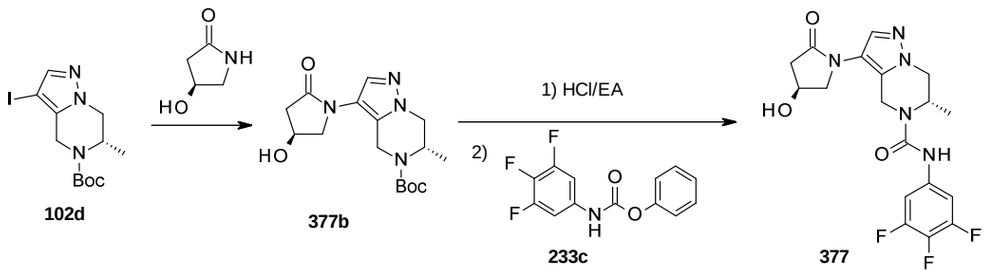
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (4R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 376** se obtuvo en forma de un sólido (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 5,14 - 5,05 (m, 1H), 5,01 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 2,1, 10,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 6,5, 17,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 2,5, 17,6 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 377:

(6S)-3-[(4S)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

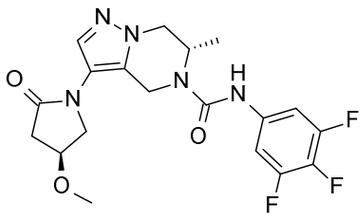


Preparación de (6S)-3-[(4S)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 377):

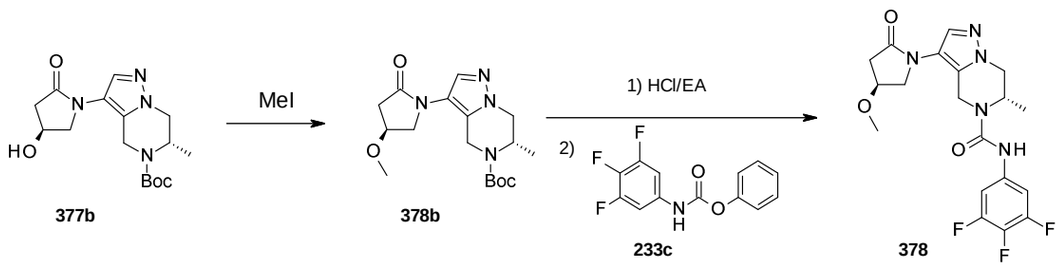
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (4S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 377** se obtuvo en forma de un sólido (15 mg). LCMS ($M+H^+$): 410. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 3H), 4,02 (dd, J = 2,0, 13,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 6,1, 17,7 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 2,38 (s a, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 378:

(6S)-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-((S)-4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 378b)**

A una solución del compuesto 3-((S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **377b**,

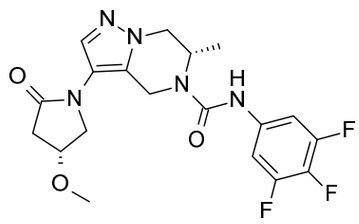
336 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron Ag_2O (695 mg, 3 mmol), trietilamina (101 mg, 139 µl, 1 mmol) y yodometano (4,26 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 80 ºC en microondas durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **378b** (175 mg). LCMS ($M+H^+$): 351.

Etapa 2: preparación de (6S)-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 378)

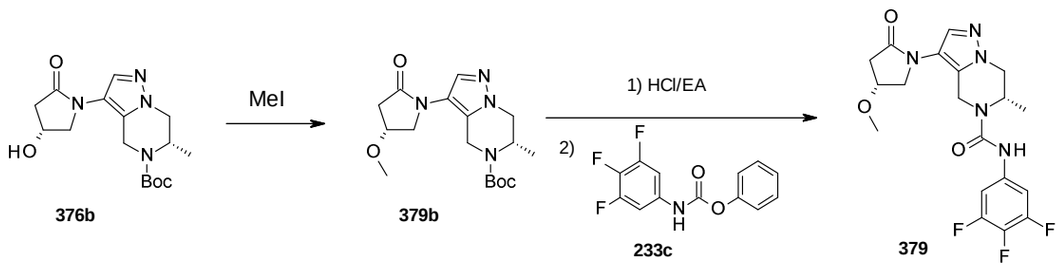
La solución de mezcla del compuesto 3-((S)-4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **378b**, 32 mg, 91,3 µmol) en HCl/EtOAc (aprox. 1 mol/l, 5 ml, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadieron DIPEA (226 mg, 0,3 ml, 1,75 mmol), (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 29,3 mg, 110 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 2 horas, y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 378** (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H), 4,31 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 379:

(6S)-3-[(4R)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

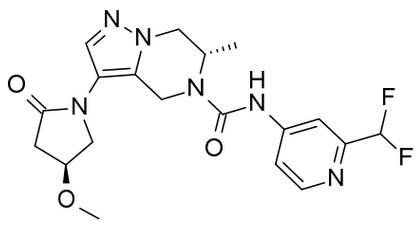


Preparación de (6S)-3-[(4R)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 379)

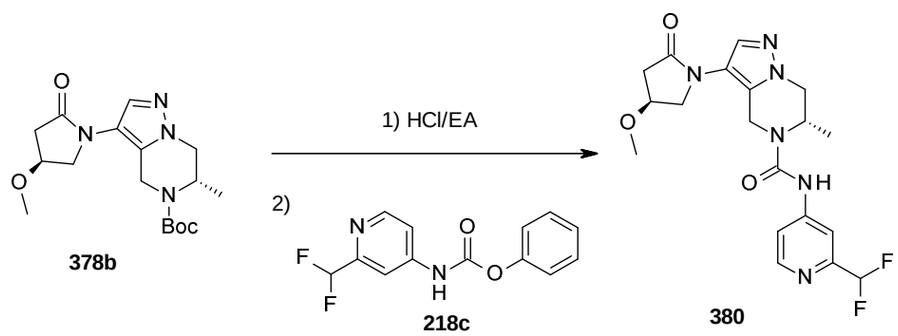
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 378** usando 3-((R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (compuesto **376b**) en lugar de 3-((S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **377b**). El **Ejemplo 379** se obtuvo en forma de un sólido (39 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 5,13 - 4,98 (m, 2H), 4,40 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 380:

(6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



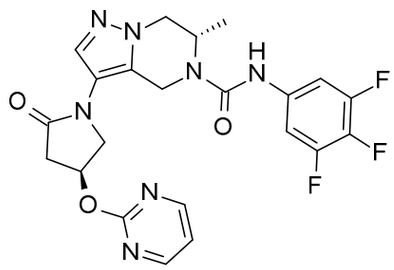
378b **218c** **380**

Preparación de (6S)-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-[(4S)-4-metoxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 380):

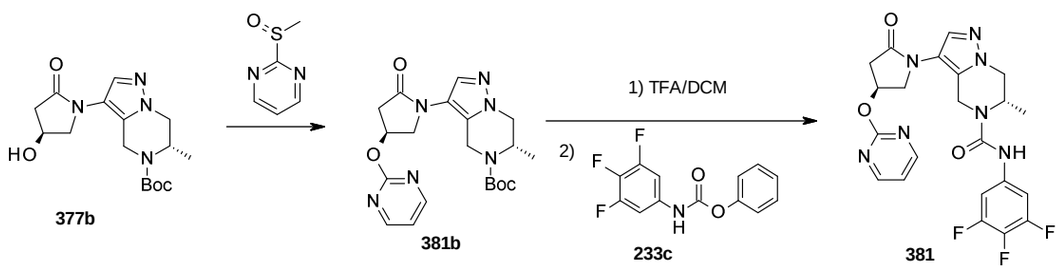
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 378** usando N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**) en lugar de (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**). El **Ejemplo 380** se obtuvo en forma de un sólido (19 mg). LCMS ($M+H^+$): 421. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,47 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,24 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 2,0, 13,1 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 6,3, 17,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 381:

(6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 6-metil-3-((S)-2-oxo-4-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 381b)**

La mezcla de reacción del compuesto 3-((S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **377b**, 67,3 mg, 0,2 mmol) y 2-(metilsulfinil)pirimidina (114 mg, 800 µmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos, a la que se le añadió después K_2CO_3 (55,3 mg, 400 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se centrifugó. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **381b** (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 415.

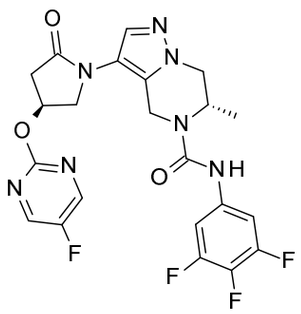
Etapa 2: preparación de (6S)-6-metil-3-[(4S)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 381)

Una solución del compuesto 6-metil-3-((S)-2-oxo-4-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **381b**, 100 mg, 241 µmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCE (2 ml), al que se le añadieron DIPEA (371 mg, 0,5 ml, 2,87 mmol), y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 83,8 mg, 314 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas y después se concentró. El residuo se purificó en primer lugar por columna sobre gel de sílice y

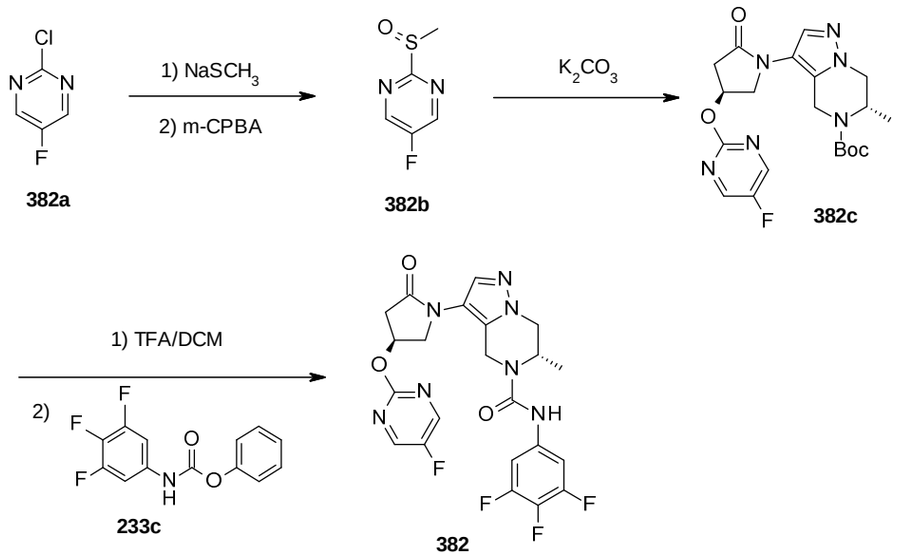
después HPLC prep. para dar el **Ejemplo 381** (50 mg). LCMS ($M+H^+$): 488. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,78 (dt, J = 1,7, 5,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 382:

(6S)-3-[(4S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 5-fluoro-2-(metilsulfinil)pirimidina (compuesto 382b)**

A una solución de 2-cloro-5-fluoropirimidina (compuesto **382a**, 398 mg, 3 mmol) en DMF (6 ml) a 5 ºC se le añadió gota a gota tiometóxido sódico (1,26 g, 1,15 ml, 2,7 mmol) (aprox. 15 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 1 hora, después se diluyó con un disolvente mixto de PE/EtOAc (v/v = 5/1) y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el intermedio 5-fluoro-2-metilsulfanil-pirimidina en bruto. El intermedio se disolvió en DCM (6 ml), al que después se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (518 mg, 3 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se purificó por una columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **382b** (160 mg). LCMS ($M+H^+$): 161.

Etapa 2: **preparación de 3-((S)-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 382c)**

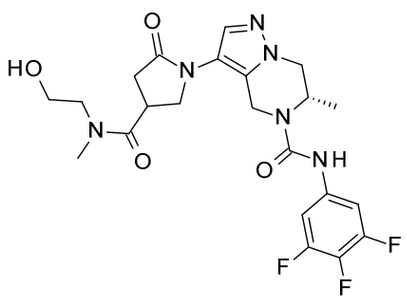
El compuesto **382c** se preparó de forma análoga al compuesto **381b** usando 5-fluoro-2-(metilsulfinil)pirimidina (compuesto **382b**) en lugar de 2-(metilsulfinil)pirimidina. El compuesto 382c se obtuvo en forma de un sólido (108 mg). LCMS ($M+H^+$): 433.

Etapa 3: preparación de (6S)-3-[(4S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 382)

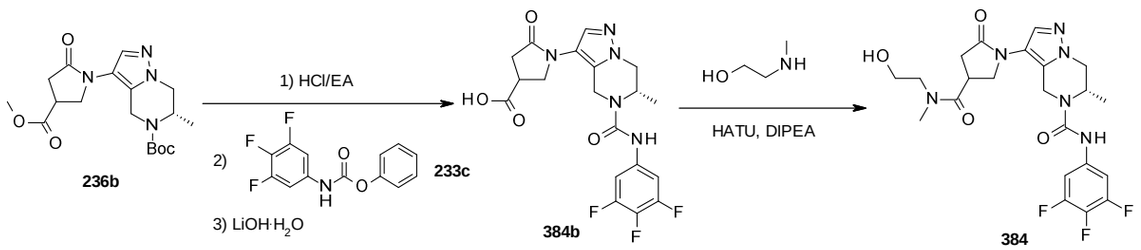
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del **Ejemplo 381** usando 3-((S)-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **382c**) en lugar de 6-metil-3-((S)-2-oxo-4-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **381b**) para dar el **Ejemplo 382** (77 mg). LCMS ($M+H^+$): 506. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,58 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 2H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,09 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 6,8, 18,1 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 1,8, 18,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 384:

(6S)-3-[4-[2-hidroxietil(metil)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de ácido 1-((S)-6-metil-5-((3,4,5-trifluorofenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto 384b)

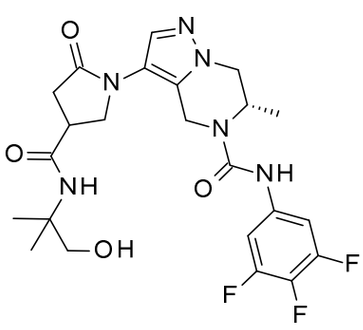
El compuesto **384b** se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto **236d** usando N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **12i**). LCMS ($M+H^+$): 438.

Preparación de (6S)-3-[4-[2-hidroxietil(metil)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 384)

A una solución de ácido 1-((S)-6-metil-5-((3,4,5-trifluorofenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **384b**, 122 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-(metilamino)etanol (42,1 mg, 44,8 µl, 560 µmol), DIPEA (151 mg, 0,2 ml, 1,17 mmol) y HATU (128 mg, 336 µmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 384** (13 mg). LCMS ($M+H^+$): 495. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 5,04 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,13 - 3,83 (m, 3H), 3,74 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 3,01 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 385:

(6S)-3-[4-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



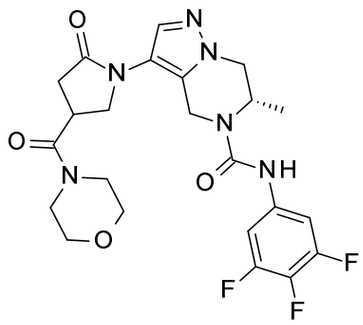
Preparación de (6S)-3-[4-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)carbamoil]-2-oxo-

pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 385):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 385** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS (M+H+): 509. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 6,3, 10,3 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,52 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 1,33 - 1,24 (m, 9H).

Ejemplo 386:

(6S)-6-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

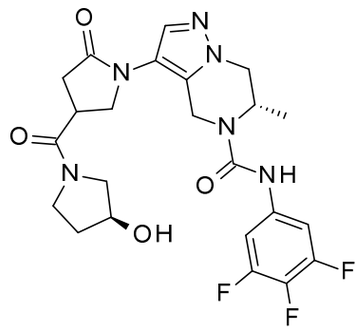


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 386):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando morfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 386** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS (M+H+): 507. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 5,04 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,19 - 3,92 (m, 3H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 8H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 387:

(6S)-3-[4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

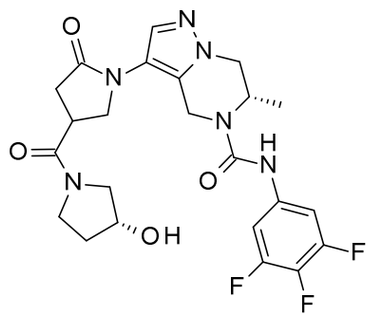


Preparación de (6S)-3-[4-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 387):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando (S)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 387** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35 mg). LCMS (M+H+): 507. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,36-7,25 (m, 2H), 5,10 - 4,94 (m, 2H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,78 - 3,48 (m, 5H), 2,94 - 2,74 (m, 2H), 2,20 - 1,93 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 388:

(6S)-3-[4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

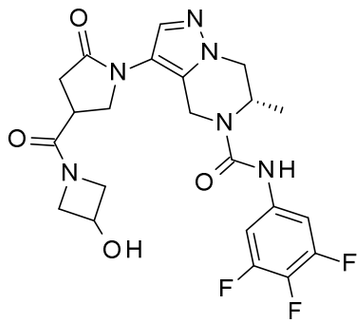


Preparación de (6S)-3-[4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 388):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando (R)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 388** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg). LCMS (M+H+): 507. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 2H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,79 - 3,47 (m, 5H), 2,94 - 2,74 (m, 2H), 2,20 - 1,94 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 389:

(6S)-3-[4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

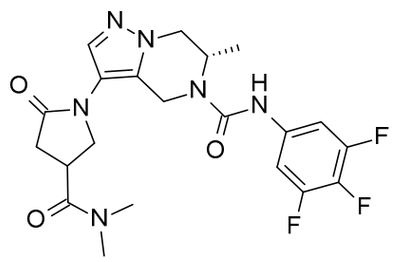


Preparación de (6S)-3-[4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 389):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando azetidin-3-ol en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 389** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg). LCMS (M+H+): 493. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 0,5H), 7,64 (s, 0,5H),, 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,07 - 4,94 (m, 2H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 390:

(6S)-3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

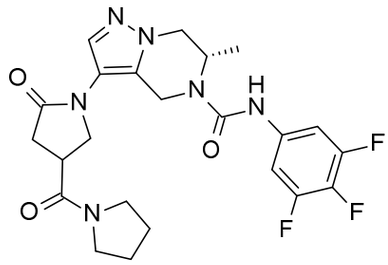


Preparación de (6S)-3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 390):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando dimetilamina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 390** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg). LCMS (M+H+): 465. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 5,08-4,94 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,81 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 391:

(6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

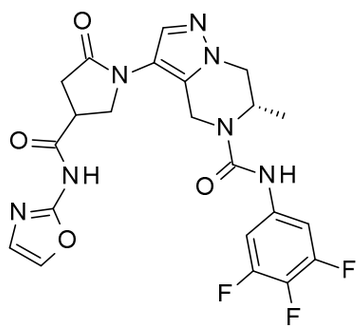


Preparación de (6S)-6-metil-3-[2-oxo-4-(pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 391):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando pirrolidina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 391** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (28 mg). LCMS (M+H+): 491. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H)

Ejemplo 392:

(6S)-6-metil-3-[4-(oxazol-2-ilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



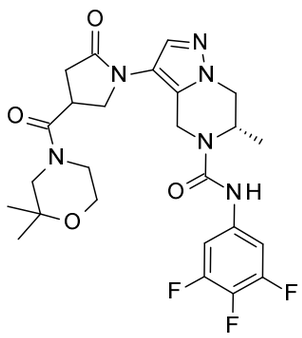
Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(oxazol-2-ilcarbamoil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 392):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando oxazol-2-amina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 392** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg). LCMS (M+H+): 504. ^{1}H RMN (400 MHz,

MeOD) δ ppm 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,08 - 4,94 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 3H), 3,62 (s a, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 393:

(6S)-3-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

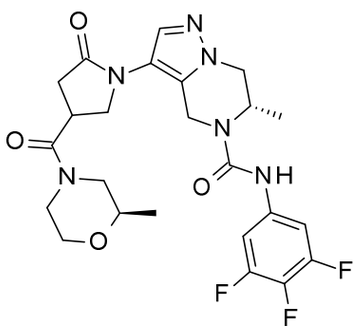


Preparación de (6S)-3-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 393):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando 2,2-dimetilmorfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 393** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS (M+H+): 535. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 9H).

Ejemplo 394:

(6S)-6-metil-3-[4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

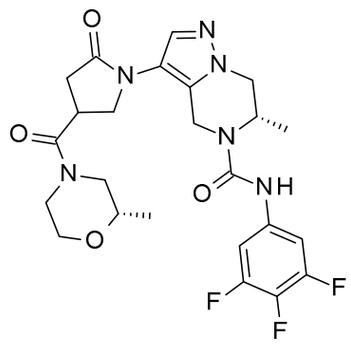


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 394):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando (R)-2-metilmorfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 394** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (21 mg). LCMS (M+H+): 521. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,09 - 4,94 (m, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,12 - 3,83 (m, 5H), 3,54 (s a, 2H), 3,05 - 2,44 (m, 4H), 1,30 - 1,17 (m, 6H).

Ejemplo 395:

(6S)-6-metil-3-[4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

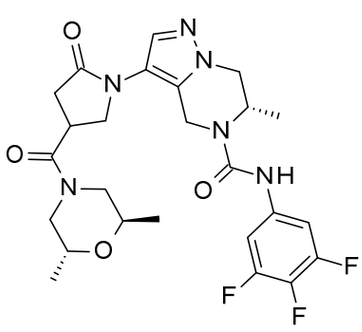


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 395):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando (S)-2-metilmorfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 395** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (14 mg). LCMS (M+H+): 521. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,18 - 3,83 (m, 6H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,02 - 2,49 (m, 4H), 1,31 - 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 396:

(6S)-3-[4-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



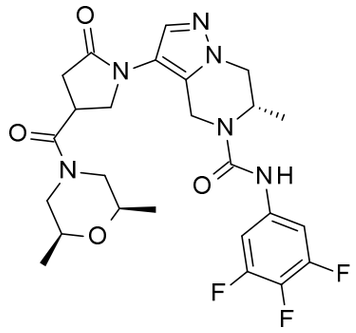
Preparación de (6S)-3-[4-[trans-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-

pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 396):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando trans-2,6-dimetilmorfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 396** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS (M+H+): 535. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,19 - 3,83 (m, 5H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 2,94 - 2,72 (m, 3H), 2,43 (dd, J = 10,8, 13,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,17 (m, 9H).

Ejemplo 397:

(6S)-3-[4-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

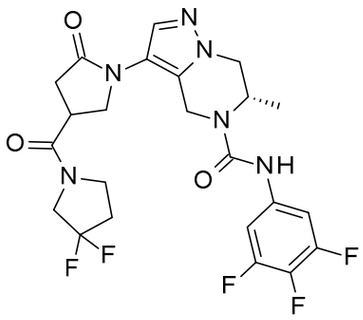


Preparación de (6S)-3-[4-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 397):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 397** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg). LCMS (M+H+): 535. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,08 - 4,92 (m, 2H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 3,82 (m, 5H), 3,76 - 3,38 (m, 3H), 2,96 - 2,35 (m, 3H), 1,31 - 1,17 (m, 9H).

Ejemplo 398:

(6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

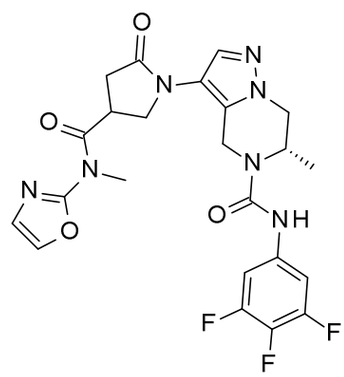


Preparación de (6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 398):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 398** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg). LCMS (M+H+): 527. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 5,08 - 4,94 (m, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,18 - 3,63 (m, 8H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,60 - 2,39 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 399:

(6S)-6-metil-3-[4-[metil(oxazol-2-il)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

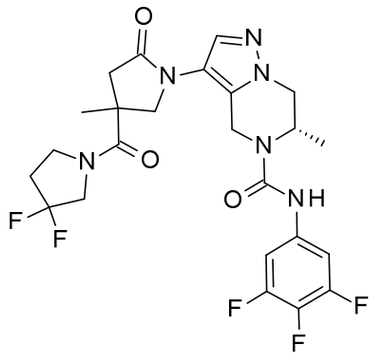


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-[metil(oxazol-2-il)carbamoil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 399):

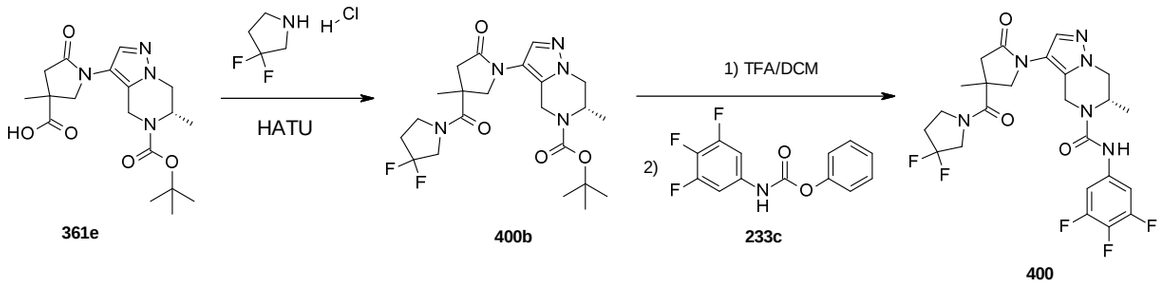
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 384** usando N-metil-2-Oxazolamina en lugar de 2-(metilamino)etanol. El **Ejemplo 399** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg). LCMS (M+H+): 518. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 3,98 (m, 4H), 3,41 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 400:

(6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 400b)**

A una solución de ácido 1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **361e**, 120 mg, 317 µmol) en DCM (5 ml) se le añadieron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (68,3 mg, 476 µmol), DIPEA (377 mg, 0,5 ml, 2,92 mmol) y HATU (145 mg, 381 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante una noche, después se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **400b** (120 mg). LCMS ($M+H^+$): 468.

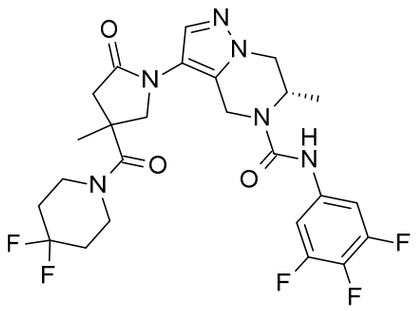
Etapa 2: preparación de (6S)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 400)

Una mezcla de 3-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **400b**, 120 mg, 257 µmol), ácido trifluoroacético (2,98 g, 2 ml, 26,1 mmol) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadió DIPEA (302 mg, 0,4 ml, 2,33 mmol), y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo

(compuesto **233c**, 89,2 mg, 334 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 400** (56 mg). LCMS ($M+H^+$): 541. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,09-4,92 (m, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,10 - 3,72 (m, 4H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,19 (s a, 1H), 2,63-2,34 (m, 3H), 1,58 (s a, 3H), 1,31-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 401:

(6S)-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

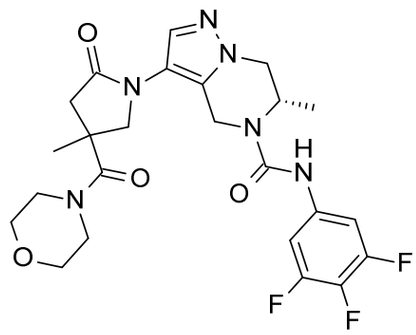


Preparación de (6S)-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 401):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 400** usando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. El **Ejemplo 401** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (65 mg). LCMS (M+H+): 555. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 5,08 - 4,92 (m, 2H), 4,56 - 4,37 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 5H), 3,23 (dd, J = 3,4, 16,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 1,8, 17,1 Hz, 1H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 402:

(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

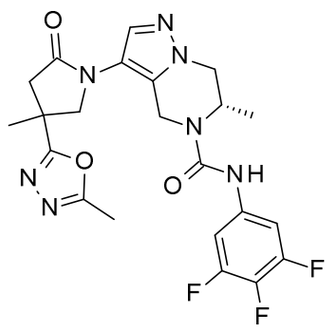


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 402):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 400** usando morfolina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. El **Ejemplo 402** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (54 mg). LCMS (M+H+): 521. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 13,6, 16,8 Hz, 2H), 4,57 - 4,36 (m, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 9H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 403:

(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

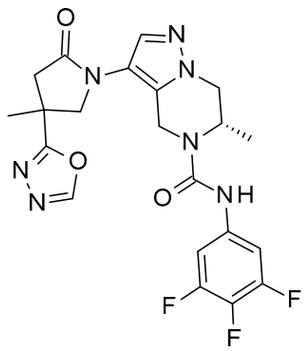


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 403):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 283** usando 3-(4-(metoxicarbonil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **361d**) en lugar de 3-(4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **236b**). El **Ejemplo 403** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (64 mg). LCMS (M+H+): 490. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,29 (ddd, J = 3,1, 6,6, 10,1 Hz, 2H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 11,8, 17,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 10,0, 14,3 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 404:

(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

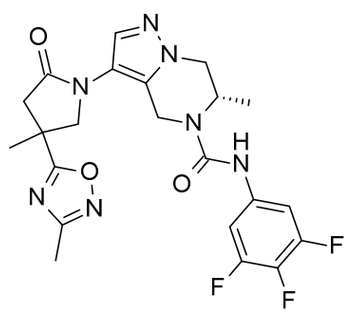


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 404):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 282** usando 3-(4-(metoxicarbonil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **361d**) en lugar de 3-(4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **236b**). El **Ejemplo 404** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (12 mg). LCMS (M+H+): 476. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,00 (s, 0,5H), 8,99 (s, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,10 - 4,95 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,20 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 405:

(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



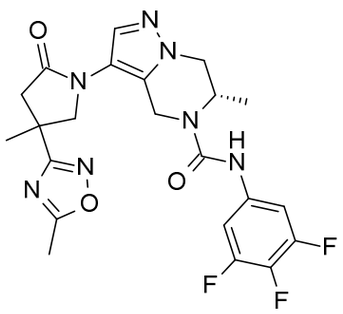
Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 405):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 284** usando ácido 1-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **361e**) en lugar de ácido 1-((S)-5-

(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (compuesto **229a**). El **Ejemplo 405** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35 mg). LCMS (M+H+): 490. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 5,09 - 4,93 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 10,1, 14,9 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 3,4, 16,9 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 406:

(6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

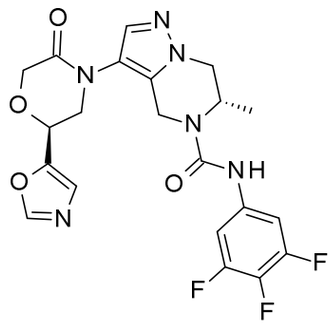


Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 406):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 285** usando 3-(4-ciano-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **361 g)** en lugar de 3-(4-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **229c**). El **Ejemplo 406** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg). LCMS (M+H+): 490. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,51 (s, 0,5H), 7,50 (s, 0,5H) 7,21 - 7,11 (m, 2H), 4,97 - 4,81 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 5,6, 17,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 9,9, 14,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 4,0, 16,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,20-1,11 (m, 3H).

Ejemplo 407:

(6S)-6-metil-3-[(2S)-2-oxazol-5-il-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

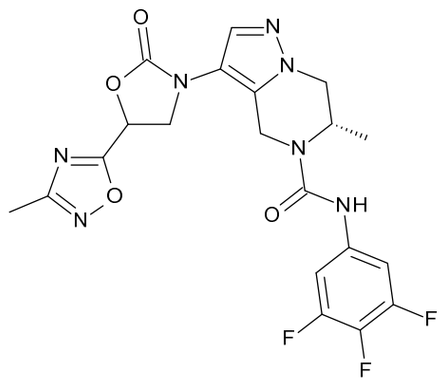


Preparación de (6S)-6-metil-3-[(2S)-2-oxazol-5-il-5-oxo-morfolin-4-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 407):

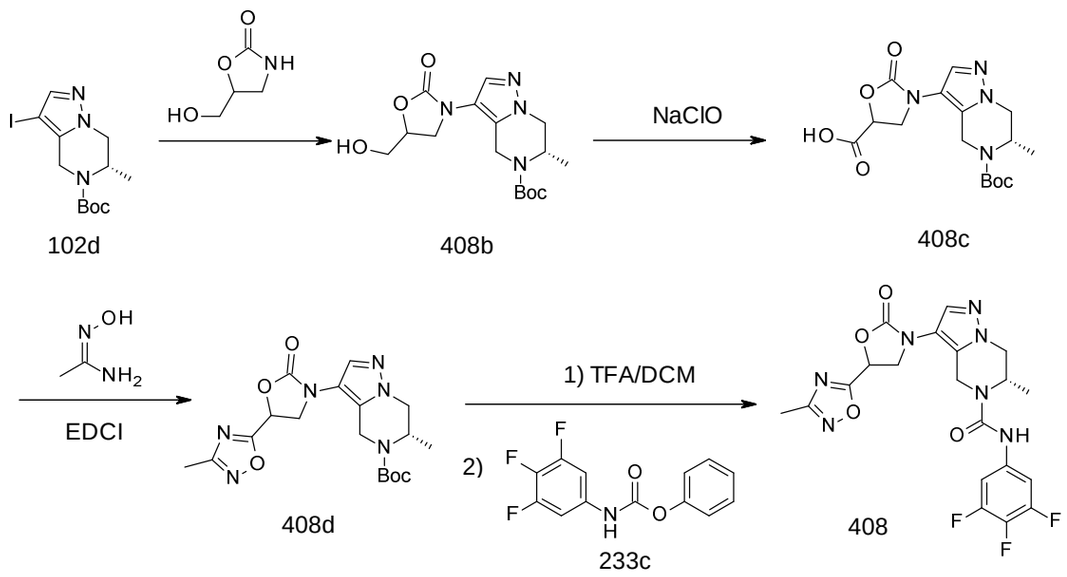
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 247** usando (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona en lugar de 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona. El **Ejemplo 407** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4 mg). LCMS (M+H+): 477. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 5,34 (dd, J = 3,4, 9,7 Hz, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,56 - 4,40 (m, 3H), 4,35 - 4,14 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 3,4, 12,2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 408:

(6S)-6-metil-3-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 3-(5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 408b)**

Una mezcla de 5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (266 mg, 2,27 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **102d**,550 mg, 1,51 mmol), K_3PO_4 (643 mg, 3,03 mmol), CuI (57,7 mg, 303 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (43,1 mg, 303 µmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **408b** (300 mg). LCMS ($M+H^+$): 353.

Etapa 2: **Preparación de ácido 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-2-oxooxazolidin-5-carboxílico (compuesto 408c)**

A una solución de 3-(5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **408b**, 740 mg, 2,1 mmol) en MeCN (2,1 ml) y agua (21 ml) se le añadieron TEMPO (32,8 mg, 210 µmol) y Br (25 mg, 210 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, a la que se le añadió gota a gota una solución acuosa de NaCl (Cl >14,5 %) (3,86 ml, 18,9 mmol) y después una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico hasta pH = 8-10. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó por etanol. El disolvente se retiró, y el residuo se acidificó a pH = 4-5, y se extrajo con DCM/i-PrOH = 5/1 dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto **408c** en bruto (500 mg). LCMS ($M+H^+$): 367.

Etapa 3: **preparación de 6-metil-3-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 408d)**

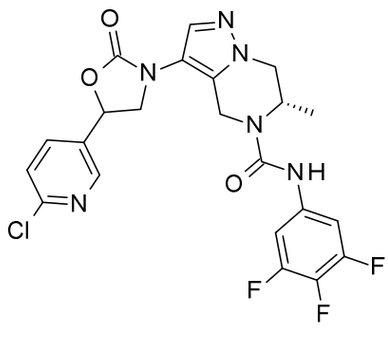
A una solución de N'-hidroxiacetimidamida (91 mg, 1,23 mmol) en DCM (8 ml) se le añadieron ácido 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-2-oxooxazolidin-5-carboxílico (compuesto **408c**, 150 mg, 409 µmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (102 mg, 532 µmol), DIPEA (3,02 g, 4 ml, 23,3 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (16,6 mg, 123 µmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 80 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **408d** (66 mg). LCMS ($M+H^+$): 405.

Etapa 4: **preparación de (6S)-6-metil-3-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 408)**

Una mezcla de 6-metil-3-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **408d**, 170 mg, 420 µmol), ácido trifluoroacético (2,98 g, 2 ml, 26,1 mmol) y DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), al que se le añadieron DIPEA (754 mg, 1 ml, 5,83 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 146 mg, 546 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas, y después se purificó por HPLC para dar el **Ejemplo 408** (27 mg). LCMS (M+H+): 478. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,03 (ddd, J = 1,0, 5,1, 9,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,2, 16,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 2,45 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,31-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 409:

(6S)-3-[5-(6-cloro-3-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

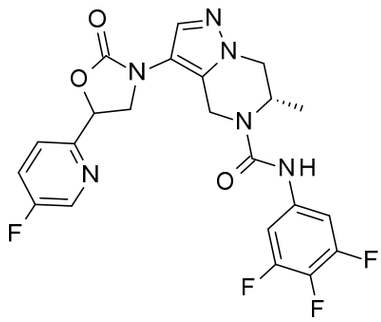


Preparación de (6S)-3-[5-(6-cloro-3-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 409):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 289** usando 6-cloropiridin-3-carbaldehído en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído. El **Ejemplo 409** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (66 mg). LCMS (M+H+): 507. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 1H), 7,69 (s, 0,5H), 7,69(s, 0,5H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 5,89 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 9,0, 14,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,03 (ddd, J = 7,8, 9,0, 13,8 Hz, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 410:

(6S)-3-[5-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

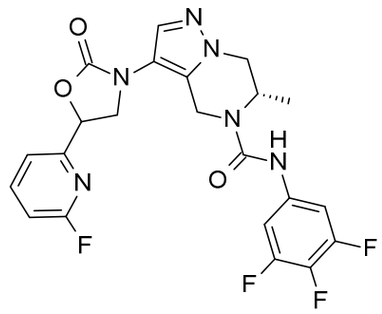


Preparación de (6S)-3-[5-(5-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 410):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 289** usando 5-fluoropiridin-2-carbaldehído en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído. El **Ejemplo 410** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (65 mg). LCMS (M+H+): 491. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,85 (dd, J = 6,5, 8,9 Hz, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,56 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,44 (td, J = 8,8, 14,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 411:

(6S)-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

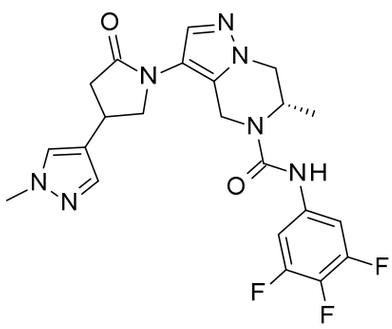


Preparación de (6S)-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 411):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 289** usando 6-fluoropiridin-2-carbaldehído en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído. El **Ejemplo 411** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (84 mg). LCMS (M+H+): 491. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,06 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 0,5H), 7,67 (s, 0,5H), 7,53 (dd, J = 2,1, 7,3 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 5,87 - 5,74 (m, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 412:

(6S)-6-metil-3-[4-(1-metilpirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



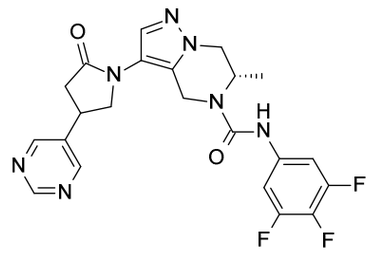
Preparación de (6S)-6-metil-3-[4-(1-metilpirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 412):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 290** usando 1-metilpirazol-4-carbaldehído en lugar de tiazol-5-carbaldehído. El **Ejemplo 412** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (36 mg). LCMS (M+H+): 474. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,89 (s, 1,5H), 3,88 (s, 1,5H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,69-

2,60 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 413:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

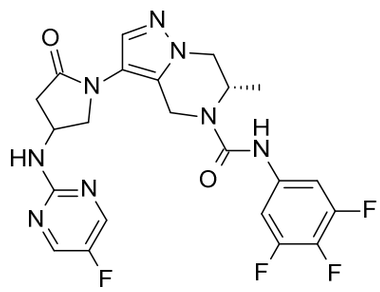


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-5-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 413)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 290** usando pirimidin-5-carbaldehído en lugar de tiazol-5-carbaldehído. El Ejemplo **413** (125 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 472. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,96 (a, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,36 - 4,13 (m, 3H), 4,07 - 3,87 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 3H)

Ejemplo 414:

(6S)-3-[4-[(5-fluoropirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



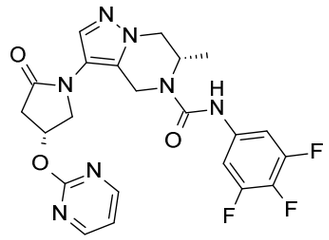
Preparación de (6S)-3-[4-[(5-fluoropirimidin-2-il)amino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 414)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 269** usando 2-bromo-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-cloro-pirimidina. El Ejemplo **414** se obtuvo en forma de un sólido (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 505. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,30 (s, 2H), 7,63(s, 0,5H), 7,62(s, 0,5H), 7,30-7,26 (m, 2H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 4,15

(d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,76 (dt, J = 4,2, 9,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 8,3, 17,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 4,9, 17,4 Hz, 1H), 1,29-1,26 (m, 3H)

Ejemplo 415:

(6S)-6-metil-3-[(4R)-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

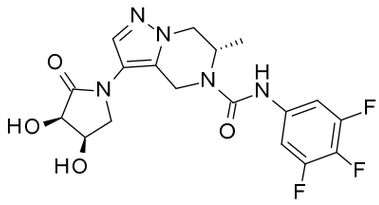


Preparación del Ejemplo 415

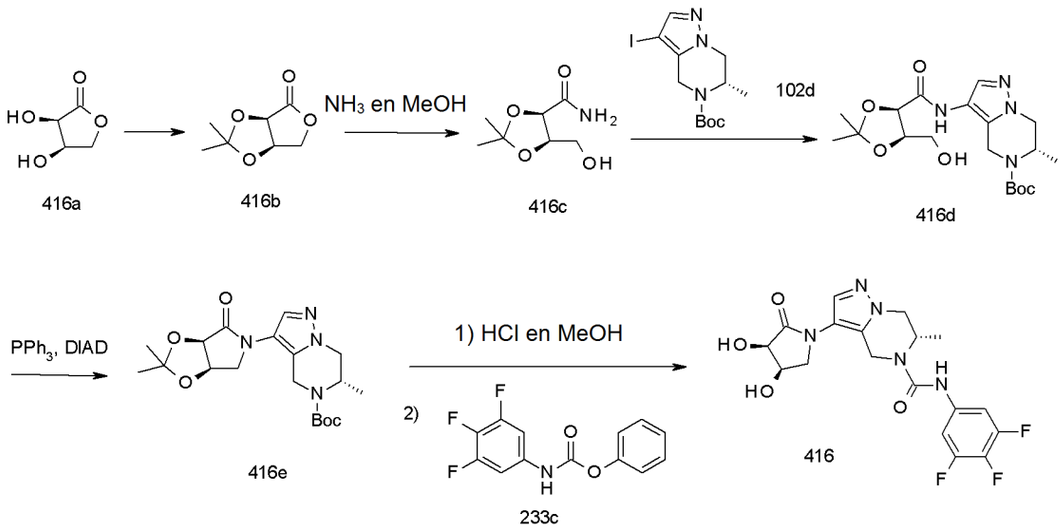
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 381** usando 3-((R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (compuesto **376b**) en lugar de 3-((S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **377b**). El Ejemplo **415** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (36 mg). LCMS ($M+H^+$): 488. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 5,07 - 4,94 (m, 2H), 4,58 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 5,5, 11,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 1,2, 11,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 6,8, 18,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 1,7, 18,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 416:

(6S)-3-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ona (compuesto 416b)

Una mezcla de (3R,4R)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (2,36 g, 20 mmol), 2,2-dimetoxipropano (compuesto **416a**, 6,24 g, 60 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (380 mg, 2 mmol) en acetona (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos) para dar el compuesto **416b** en forma de un sólido de color amarillo claro (2,4 g).

Etapa 2: Preparación de (4R,5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (compuesto 416c)

Una mezcla de (3aR,6aR)-2,2-dimetil-6,6a-dihidro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ona (compuesto **416b**, 2,4 g, 15,2 mmol) y amoniaco en metanol (7 M, 21,7 ml, 152 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto **416c** en bruto en forma de un sólido de color blanco (2,66 g). LCMS ($M+H^+$): 176.

Etapa 3: Preparación de 3-((4R,5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamido)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 416d)

Una mezcla de (4R,5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (compuesto **416c**, 724 mg, 4,13 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **102d**, 1 g, 2,75 mmol), fosfato potásico (1,17 g, 5,51 mmol), yoduro de cobre (I) (210 mg, 1,1 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (157 mg, 1,1 mmol) en DMSO (15 ml) se lavó abundantemente con N_2 y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 ºC durante 2 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM/i-PrOH (v/v = 5/1). La capa orgánica

combinada se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, MeOH del 10 % al 30 % en DCM) para dar el compuesto **416d** en forma de un aceite de color amarillo claro (500 mg). LCMS ($M+H^+$): 411.

Etapa 4: Preparación de 3-((3aR,6aR)-2,2-dimetil-4-oxodihidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 416e)

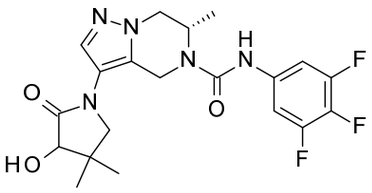
A una mezcla de 3-((4R,5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamido)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **416d**, 500 mg, 1,22 mmol) y trifenilfosfina (383 mg, 1,46 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió lentamente diaceno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (369 mg, 1,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc del 10 % al 60 % en hexanos, donde EtOAc contiene Metanol al 10 %) para dar el compuesto **416e** en forma de un aceite de color amarillo claro (400 mg). LCMS ($M+H^+$): 393.

Etapa 5: Preparación de (6S)-3-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 416)

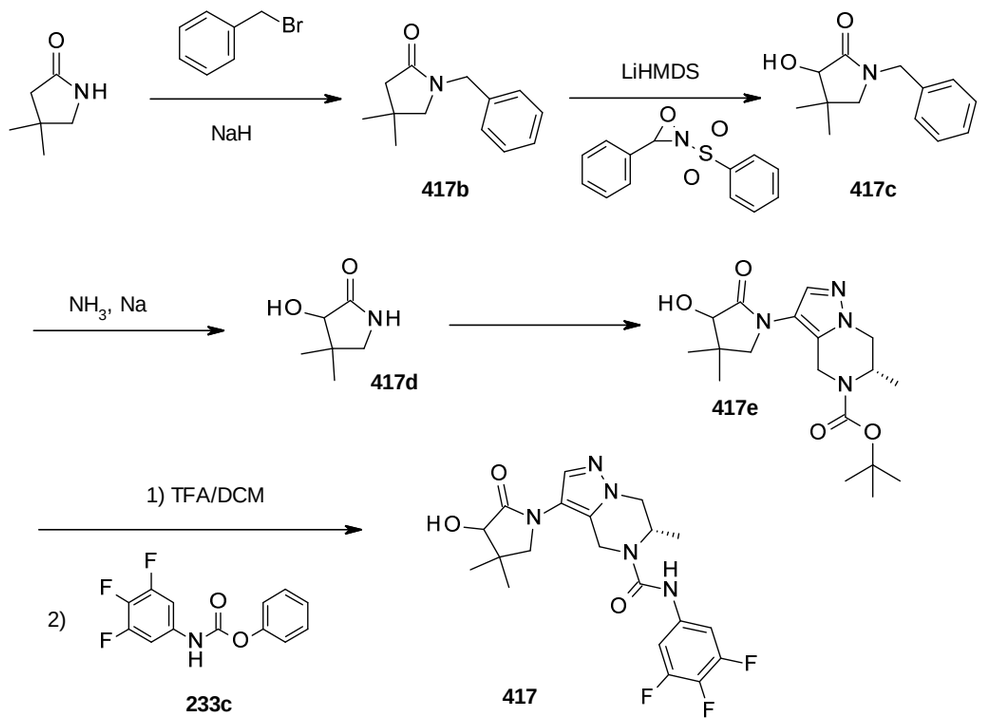
Una mezcla de 3-((3aR,6aR)-2,2-dimetil-4-oxodihidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **416e**, 50 mg, 127 µmol) en HCl/MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml), a la que se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (82,3 mg, 637 µmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (40,9 mg, 153 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas y después se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 416** en forma de un sólido de color blanco (20 mg). LCMS ($M+H^+$): 426. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 5,11 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 3H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 1,2, 12,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 3,7, 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 417:

(6S)-3-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 1-bencil-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (compuesto 417b)**

A una solución de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (1,5 g, 13,4 mmol) en DMF (20,0 ml) se le añadió NaH (0,8 g, 20,0 mmol, 60 % en peso) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora, a la que después se le añadió bromometilbenceno (2,3 g, 13,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **417b** en forma de un aceite incoloro (2,3 g). LCMS ($M+H^+$): 204.

Etapa 2: preparación de 1-bencil-3-hidroxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (compuesto 417c)

A una solución de 1-bencil-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (compuesto **417b**, 2,7 g, 13,2 mmol) en THF (50,0 ml) se le añadió una solución de LiHMDS en THF (26,6 ml, 26,6 mmol) a -78 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora, a la que después se le añadió una solución de 2-(bencenosulfonil)-3-fenil-oxaziridina (4,1 g, 15,8 mmol) en THF (10 ml), y después la mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **417c**

(1,3 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 220.

Etapa 3: preparación de 3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (compuesto 417d)

A una solución de 1-bencil-3-hidroxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (compuesto **417c**, 1,0 g, 4,6 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 ºC se burbujeó amoniaco (~3 ml) seguido de la adición de Na (1,05 g, 45,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 10 min, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5,0 ml) y se concentró. El residuo se recogió en PE/AE = 1/1, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto **417d** en bruto (0,5 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 130.

Etapa 4: Preparación de 3-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 417e)

La mezcla de reacción de 3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (53,3 mg, 413 µmol) , (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 150 mg, 413 µmol), K_3PO_4 (175 mg, 826 µmol), CuI(15,7 mg, 82,6 µmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (11,7 mg, 82,6 µmol) en DMSO (7,0 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **417e** (100 mg). LCMS ($M+H^+$): 365.

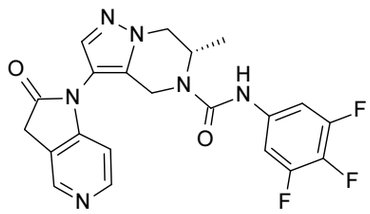
Etapa 5: preparación de (6S)-3-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 417)

La mezcla de reacción de 3-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **417e**, 100 mg, 274 µmol), TFA (2 ml) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCE (2,0 m:) , al que después se le añadieron DIPEA (742 mg, 1 ml, 5,74 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (95,3 mg, 357 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 417** (60 mg). LCMS ($M+H^+$): 501. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 5,15 - 4,94 (m, 2H), 4,62 - 4,44 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,0 Hz,

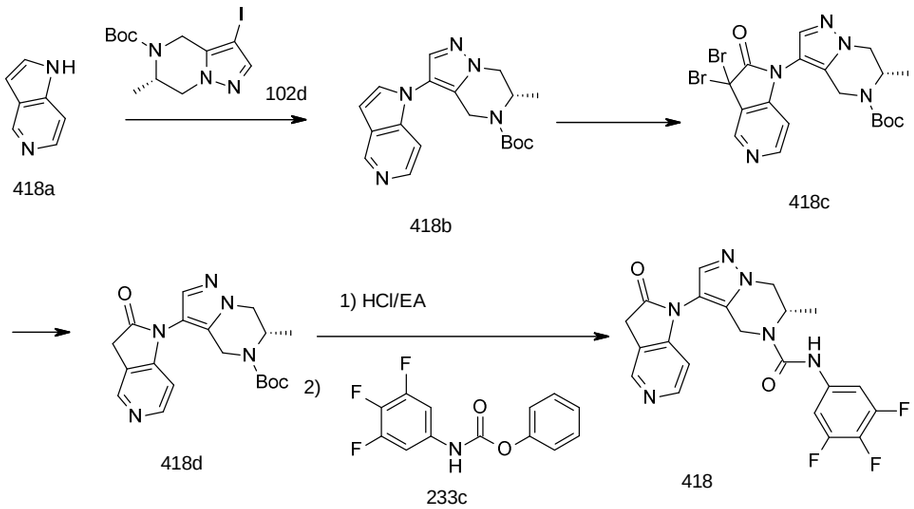
1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 6H), 1,14 (s, 3H).

Ejemplo 418:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de (6S)-6-metil-3-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 418b)

Una mezcla de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina (compuesto **418a**, 500 mg, 4,3 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **102d**, 1,72 g, 4,7 mmol), fosfato potásico (2,75 g, 13 mmol), yoduro de cobre (I) (95 mg, 0,5 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (71 mg, 0,5 mmol) en dioxano (30 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 12 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **418b** (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS ($M+H^+$): 354.

Etapa 2: Preparación de (6S)-3-(3,3-dibromo-2-oxo-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 418c)

A una solución de (6S)-6-metil-3-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **418b**, 0,3 g, 0,85 mmol) en t-BuOH (4,0 ml) y H_2O (5,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de Br_2 (0,5 g, 3,4 mmol) en t-BuOH (1,0 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla

de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se basificó a PH 6,5-7 con una solución de bicarbonato sódico, y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **418c** en forma de un aceite de color amarillo (0,4 g, en bruto).

Etapa 3: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 418d)

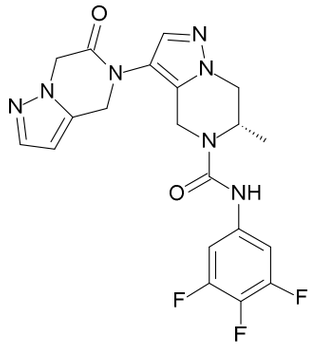
A una solución de (6S)-3-(3,3-dibromo-2-oxo-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **418c**, 400,0 mg, 0,76 mmol) en EtOH (10,0 ml) se le añadió Pd/C (40,0 mg), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi (344,74 kPa)) y después se concentró, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **418d** (30,0 mg) en forma de un aceite de color pardo. LCMS ($M+H^+$): 370.

Etapa 4: Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 418)

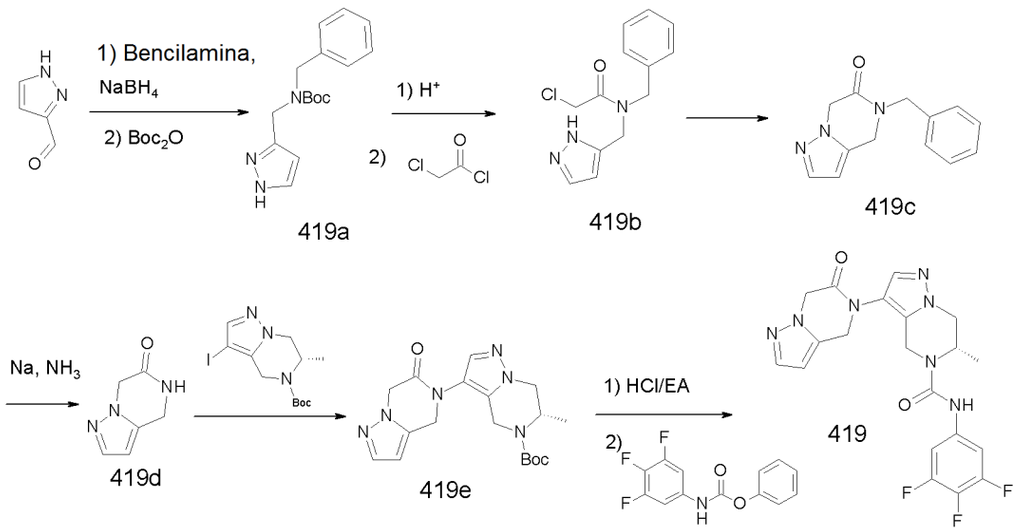
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (6S)-6-metil-3-(2-oxo-3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **418d**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **223b**) y N-(3,4,5-trifluoro-fenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El Ejemplo **413** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,0 mg). LCMS ($M+H^+$): 443,^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,82 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 2H), 4,41 - 4,15 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 419:

(6S)-6-metil-3-(6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de N-bencil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo (compuesto 419a)

A la solución de 1H-pirazol-3-carbaldehído (5,00 g, 52,03 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió bencilamina (5,58 g, 52,03 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, y a la que se le añadió lentamente $NaBH_4$(1,97 g, 52,03 mmol). Diez minutos más tarde, a la mezcla de reacción se le añadió lentamente H_2O (10 ml) a 0 ºC seguido de $(Boc)_2O$ (11,36 g, 52,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en salmuera (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 7:1 a 3:1) para dar el compuesto **419a** en forma de un aceite incoloro (10,5 g). LCMS ($M+H^+$): 288,2.

Preparación de N-bencil-2-cloro-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)acetamida (compuesto 419b)

A una solución de N-bencil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo (compuesto **419a**, 5,0 g, 17,4 mmol) en EtOAc(20 ml) se le añadió EtOAc/HCl (1 M, 50 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (30 ml), se secó y se recogió para dar 1-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanamina en forma de sal HCl (3,90 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. A una suspensión de clorhidrato de 1-fenil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)metanamina (3,90 g, 17,4 mmol) en DCM (50 ml) a 0 ºC se le añadieron TEA (5,28 g,52,2 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (2,95 g, 26,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en H_2O (100 ml). La fase acuosa se

extrajo tres veces con EtOAc (100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/2-1/4) para dar el compuesto **419b** en forma de un aceite incoloro (3,50 g). LCMS (M+1): 264,1.

Preparación de 5-bencil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-ona (compuesto 419c)

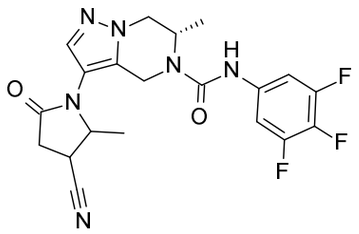
A una suspensión de NaH (0,92 g, 22,75 mmol) en THF (50 ml) a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de N-bencil-2-cloro-N-(1H-pirazol-5-ilmetil)acetamida (3,0 g, 11,37 mmol) en THF (50 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/2-1/3) para dar el compuesto **419c** en forma de un sólido de color blanco (700 mg). LCMS (M+1): 228,1.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (ejemplo 419)

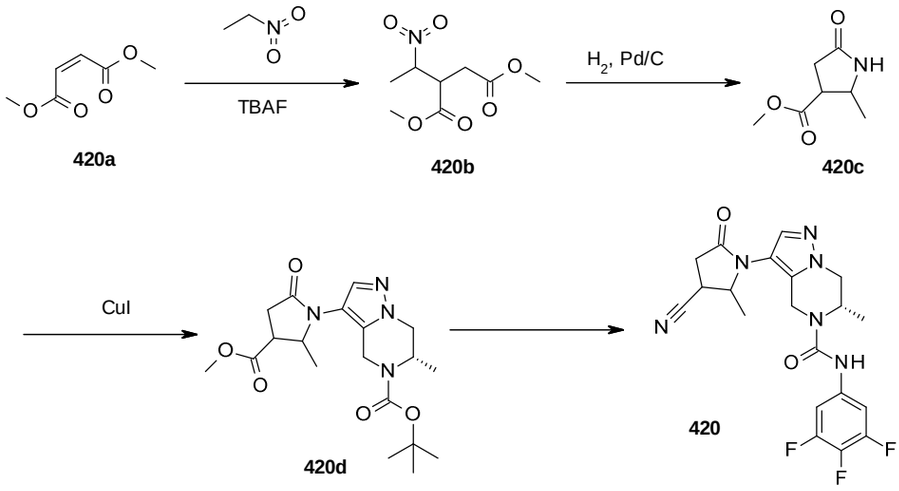
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 417** usando 5-bencil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-ona (compuesto **419c**) en lugar de 1-bencil-3-hidroxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (compuesto **417c**). El **Ejemplo 417** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,4 mg). LCMS (M+1): 446,2; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d^6) ppm 9,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,25 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,15 - 4,80 (m, 6H), 4,39 - 4,03 (m, 3H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

Ejemplo 420:

(6S)-3-(3-ciano-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 2-(1-nitroetil)butanodioato de dimetilo (compuesto 420b)

A una mezcla de (Z)-but-2-enedioato de dimetilo (compuesto **420a**, 10,0 g, 69,4 mmol) y nitroetano (60 ml) en THF (500 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (7,0 mmol) en THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **420b** en forma de un aceite de color amarillo (10 g). LCMS ($M+H^+$): 220.

Preparación de 2-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto 420c)

A una solución de 2-(1-nitroetil)butanodioato de dimetilo (compuesto **420b**, 8,0 g, 36,4 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió Pd/C (400 mg). La mezcla de reacción se agitó en 1 atm de H_2 a 50 ºC durante 24 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **420c** en forma de un aceite de color rojo claro (3,6 g). LCMS ($M+H^+$): 158.

Preparación de (6S)-3-(3-metoxicarbonil-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 420d)

A una solución de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**,3,8 g, 10,5 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron 2-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (compuesto **420c**, 1,5 g, 9,5 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (142,2 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (6,1 g, 28,5 mmol) y CuI (190,5 mg, 1,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de sílice y HPLC prep. (TFA)

secuencialmente para dar el compuesto **420d** (2,0 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (M+1): 393. Después, el compuesto **420d** se sometió a separación por SFC quiral para dar cuatro isómeros.

El compuesto **420d-1** (93,4 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,47 (s, 1H), 4,78 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,22 - 4,00 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 16,8, 9,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,8, 7,2 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto **420d-2** (230,3 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,50 (s, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,18 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 16,8, 8,0 Hz, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Compuesto **420d-3** (245,5 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7,52 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Compuesto **420d-4** (97,9 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7,48 (s, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,59 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,23 - 3,99 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 17,2, 9,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 17,0, 7,2 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación de (6S)-3-(3-ciano-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 420)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 240** usando (6S)-3-(3-metoxicarbonil-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **420d**) en lugar de 3-(4-(metoxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **236b**).

El Ejemplo **420-1** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS (M+H+): 433. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 4,88 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 3H), 4,06 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,88(dd, J = 17,0, 9,0 Hz, 1H), 2,78(dd, J = 17,0, 8,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

El Ejemplo **420-2** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (59 mg). LCMS (M+H+): 433. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,59 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,91 - 4,89 (m, 1H), 4,48 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,17 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,92 (td, J = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 17,0,

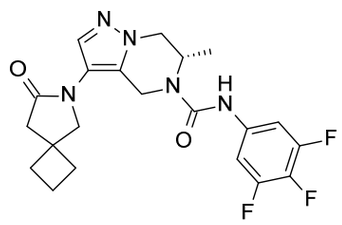
9,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 17,0, 7,0 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

El Ejemplo **420-3** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg). LCMS (M+H+): 433. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 3H), 4,18 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,91 (td, J = 8,9, 7,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 17,0, 9,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 17,0, 6,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

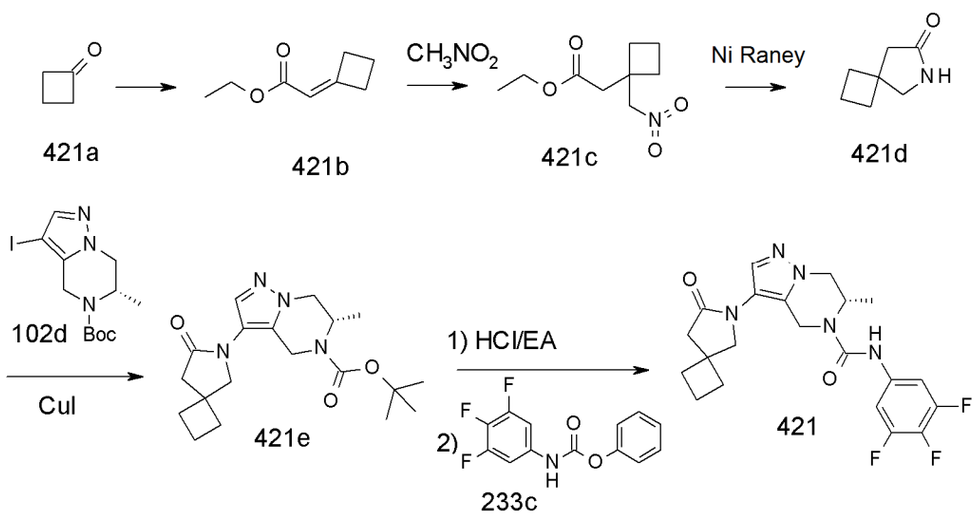
El Ejemplo **420-4** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (54 mg). LCMS (M+H+): 433. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,59 (s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,46 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 17,0, 9,1 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 17,0, 8,7 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 421:

(6S)-6-metil-3-(7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 6-azaespiro[3,4]octan-7-ona (compuesto 421d)

Etapa 1: A una solución de 2-(dimetoxifosforil) acetato de metilo (36,4 g, 199,7 mmol) en THF se le añadió NaH (7,4 g, 185,4 mmol) con refrigeración en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y después se añadió una solución de ciclobutanona (compuesto **421a**, 10,0 g, 142,7 mmol) en THF (100 ml). Después, la mezcla se calentó a temperatura

ambiente y se agitó durante 11 horas y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con hexano (500 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **421b** en forma de un aceite de color amarillo pálido (18,9 g).

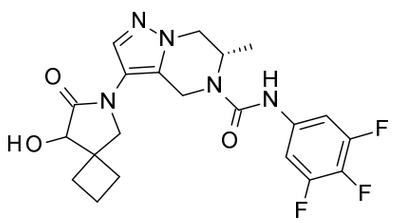
Etapa 2: A una solución de 2-ciclobutilidenoacetato de metilo (compuesto **421b**, 18,0 g, 142,7 mmol) en nitrometano (180 ml) se le añadió DBU (21,7 g, 14,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **421c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (21,1 g).

Etapa 3: A una solución de 2-[1-(nitrometil)ciclobutil]acetato de metilo (compuesto **421c**, 10,0 g, 53,4 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Ni Raney (1,0 g). La mezcla se agitó a 50 ºC en 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno durante 4 horas y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto **421d** en forma de un sólido de color blanco (5,9 g). LCMS ($M+H^+$): 126.

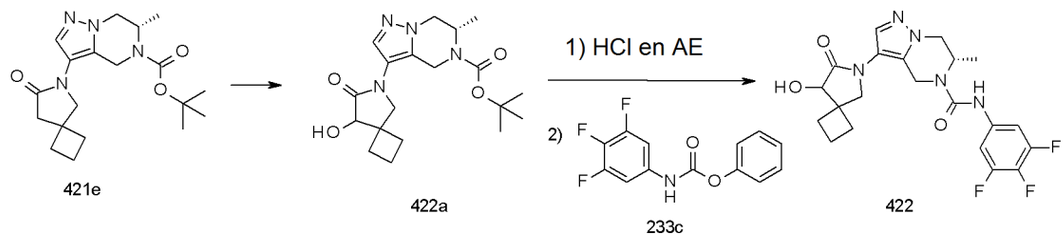
Preparación de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 421)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6-azaespiro[3,4]octan-7-ona (compuesto **421d**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 421** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 434. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,98 (s a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 5,12-4,91 (m, 2H), 4,34-4,13 (m, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,23-2,01 (m, 4H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,30 (d, 3H).

Ejemplo 422:
(6S)-3-(8-hidroxi-7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-(8-hidroxi-7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 422a):

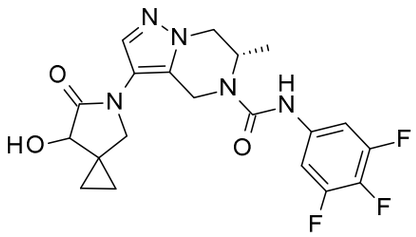
A una solución de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **421e**, 190 mg, 0,53 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiHMDS (1,1 ml, 1,1 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y después se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (165 mg, 0,63 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas y después se inactiva con H_2O (5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **422a** en forma de un aceite de color amarillo (90 mg). LCMS ($M+H^+$): 377.

Preparación de (6S)-3-(8-hidroxi-7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 422)

Una mezcla de (6S)-3-(8-hidroxi-7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **422a**, 90 mg, 0,24 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (10 ml, 4 M) se agitó a 20 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró. Al residuo se le añadieron trietilamina (73 mg, 0,72 mmol) y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 64 mg, 0,24 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 4 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 422** en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 450. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (d, 1H), 7,48-7,32 (m, 2H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,22-1,68 (m, 6H), 1,24-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 424:

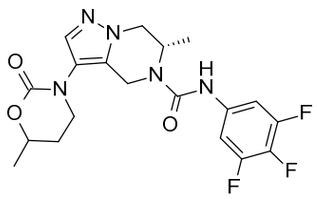
(6S)-3-(7-hidroxi-6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



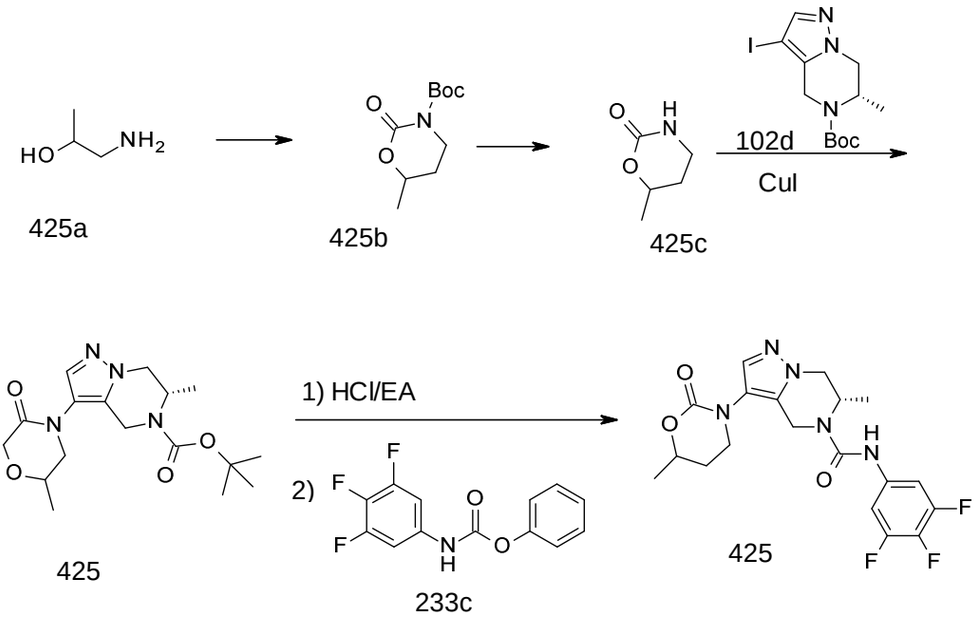
Preparación de (6S)-3-(7-hidroxi-6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 424)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 422** usando (6S)-6-metil-3-(6-oxo-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **252e**) en lugar de (6S)-6-metil-3-(7-oxo-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **421e**). El **Ejemplo 424** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (124 mg). LCMS ($M+H^+$): 436. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87-7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 5,26-4,98 (m, 2H), 4,55-4,25 (m, 3H), 4,12-3,46 (m, 3H), 3,37 (s a, 1H), 1,34 (dd, 3H), 1,30-1,22 (m, 1H), 0,95-0,81 (m, 2H), 0,66-0,54 (m, 1H).

Ejemplo 425:
(6S)-6-metil-3-(6-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 6-metil-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto 425c)

Etapa 1: Una solución de Boc_2O (1,5 g, 6,73 mmol), trietilamina (682 mg, 6,73 mmol) y DMAP (55 mg, 0,45 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 1 hora. A la solución anterior se le añadió una solución de 4-aminobutan-2-ol (compuesto **425a**, 200 mg, 2,25 mmol) en CH_3CN (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **425b** en forma de un aceite incoloro (320 mg).

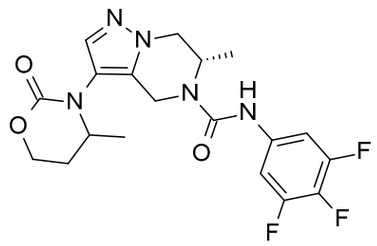
Etapa 2: A una solución de 6-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-3-carboxilato de terc-butilo (compuesto **425b**, 200 mg, 0,93 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 horas y después se repartió entre DCM (50 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto **425c** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg). LCMS ($M+H^+$): 116.

Preparación de (6S)-6-metil-3-(6-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 425)

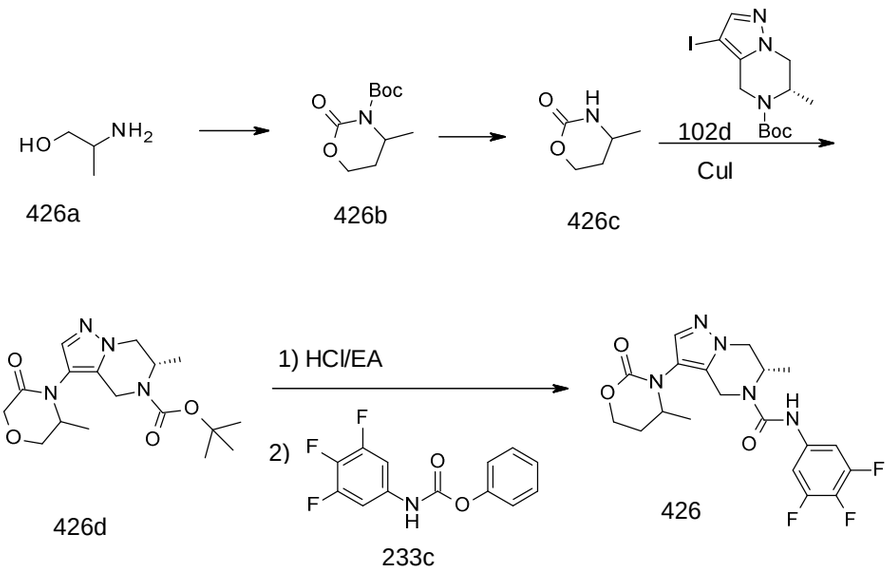
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 6-metil-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto **425c**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 425** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (46 mg). LCMS ($M+H^+$): 424. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74-7,52 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,07-4,94 (m, 1H), 7,92-4,73 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,31-4,12 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,89-3,70 (m, 1H), 3,66-3,46 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,43 (d, 3H), 1,26 (t, 3H).

Ejemplo 426:

(6S)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 4-metil-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto 426c)

El compuesto **426c** se preparó de forma análoga al compuesto **425c** usando 3-aminobutan-1-ol (compuesto **426a**) en lugar de 4-aminobutan-2-ol (compuesto **425a**). El compuesto **426c** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,8 g). LCMS ($M+H^+$): 116.

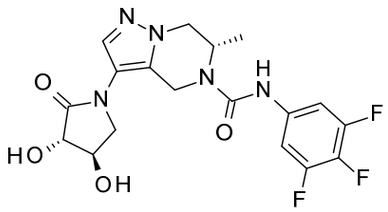
Preparación de (6S)-6-metil-3-(4-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 426)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 4-metil-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto **426c**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 426** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg).

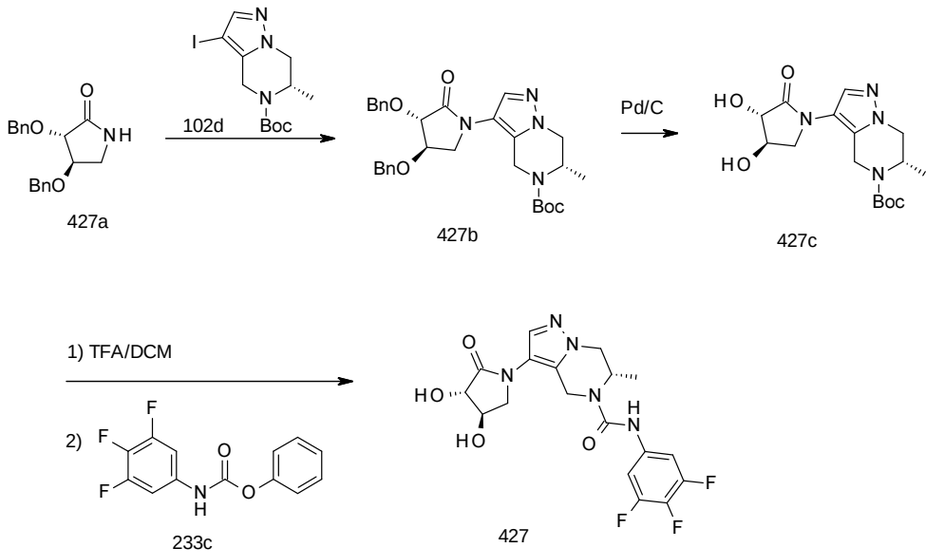
LCMS ($M+H^+$): 424. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,59-7,22 (m, 2H), 7,16-7,01(m, 2H), 5,07-4,58 (m, 2H), 4,47-3,84 (m, 6H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,95-1,84(m, 1H), 1,34-1,01(m, 6H).

Ejemplo 427:

(6S)-3-[(3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-[(3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 427c):

Etapa 1: A una mezcla de (6S)-3-yodo-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **102d**, 1 g, 2,75 mmol), (3S,4R)-3,4-bis(benciloxi)pirrolidin-2-ona (819 mg, 2,75 mmol, para su síntesis, consultar: J. Org. Chem. 2014, 79, 10487−10503, partiendo de (2S,3S)-2,3-dihidroxibutanodioato de dimetilo), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (157 mg, 1,1 mmol, 0,4 equiv.) y K_3PO_4 (877 mg, 4,13 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió CuI (210 mg, 1,1 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó en microondas durante 2 horas a 115 ºC. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 10 % al 60 % en hexanos) para dar el compuesto **427b** en forma de un aceite incoloro (1,2 g). LCMS ($M+H^+$): 533.

Etapa 2: Una suspensión de 3-((3S,4R)-3,4-bis(benciloxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,2 g, 2,25 mmol) y paladio sobre carbono (240 mg) en MeOH (50 ml) se calentó a 60 ºC y

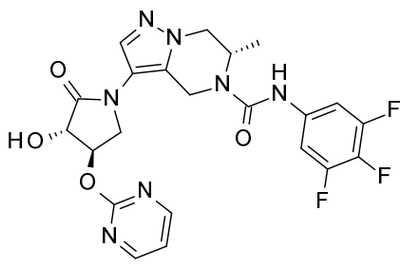
se agitó durante 12 horas en 1 atm de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **427c** en forma de un sólido de color blanco (700 mg). LCMS ($M+H^+$): 353.

Preparación de (6S)-3-[(3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 427):

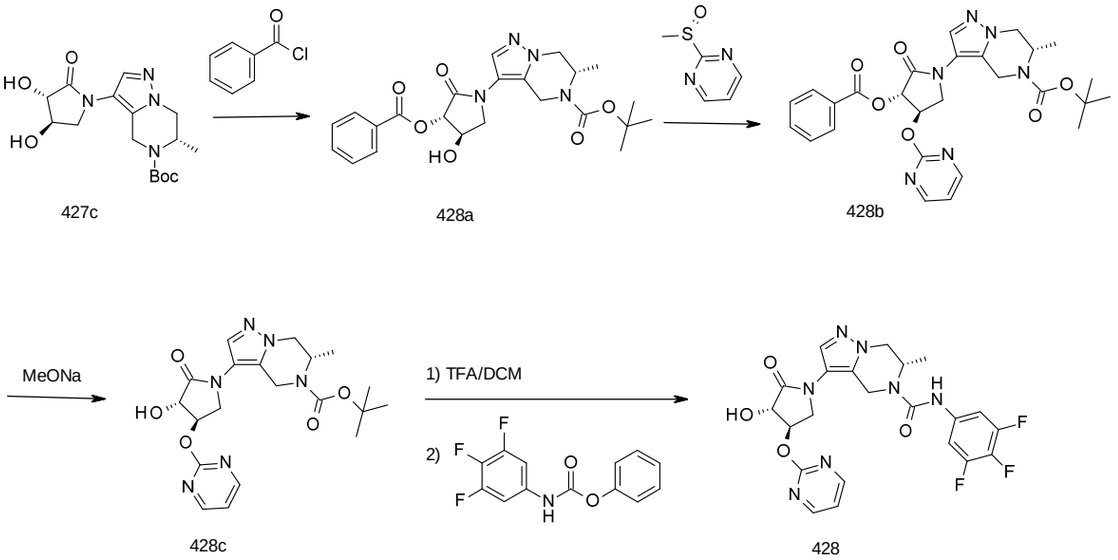
Una mezcla de 3-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **427c**, 30 mg, 85,1 µmol) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a ta durante 30 min y después se concentró. El residuo se disolvió en DMF (1 ml), a éste se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (55 mg, 426 µmol) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 27,3 mg, 102 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 427** en forma de un sólido de color blanco (10 mg). LCMS ($M+H^+$): 426. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,64 (s, 1H) 7,31-7,27 (m, 2H) 4,93 - 5,06 (m, 2H) 4,57 (d, J = 16,99 Hz, 1H) 4,21 - 4,37 (m, 3H) 4,12 - 4,19 (m, 1H) 3,92 (dd, J = 9,54, 7,34 Hz, 1H) 3,59 (dd, J = 9,66, 6,72 Hz, 1H) 1,28 (d, J = 6,85 Hz, 3H).

Ejemplo 428:

(6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 428c):

Etapa 1: A una mezcla de 3-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **427c**, 400 mg, 1,14 mmol) y piridina (269 mg, 3,41 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió lentamente cloruro de benzoílo (319 mg, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc del 20 % al 100 % en hexanos) para dar el compuesto **428a** en forma de un sólido de color blanco (350 mg). LCMS ($M+H^+$): 457.

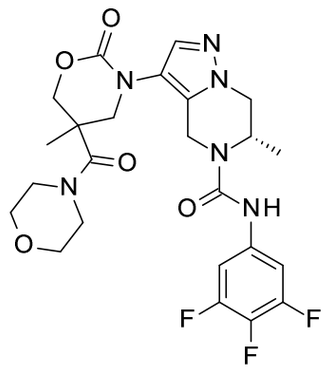
Etapa 2: En un vial de 20 ml se le añadieron 3-((3S,4R)-3-(benzoiloxi)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **428a**, 300 mg, 0,66 mmol), 2-(metilsulfinil)pirimidina (140 mg, 1,0 mmol), carbonato sódico (139 mg, 1,3 mmol) y dioxano (10 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc del 20 % al 80 % en hexanos) para dar el compuesto **428b** en forma de un sólido de color blanco (250 mg). LCMS ($M+H^+$): 535.

Etapa 3: Una mezcla de 3-((3S,4R)-3-(benzoiloxi)-2-oxo-4-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **428b**, 250 mg) y metanolato sódico (126 mg) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc del 10 % al 70 % en hexanos, EtOAc contenía MeOH al 10 %) para dar el compuesto **428c** en forma de un aceite incoloro (150 mg). LCMS ($M+H^+$): 431.

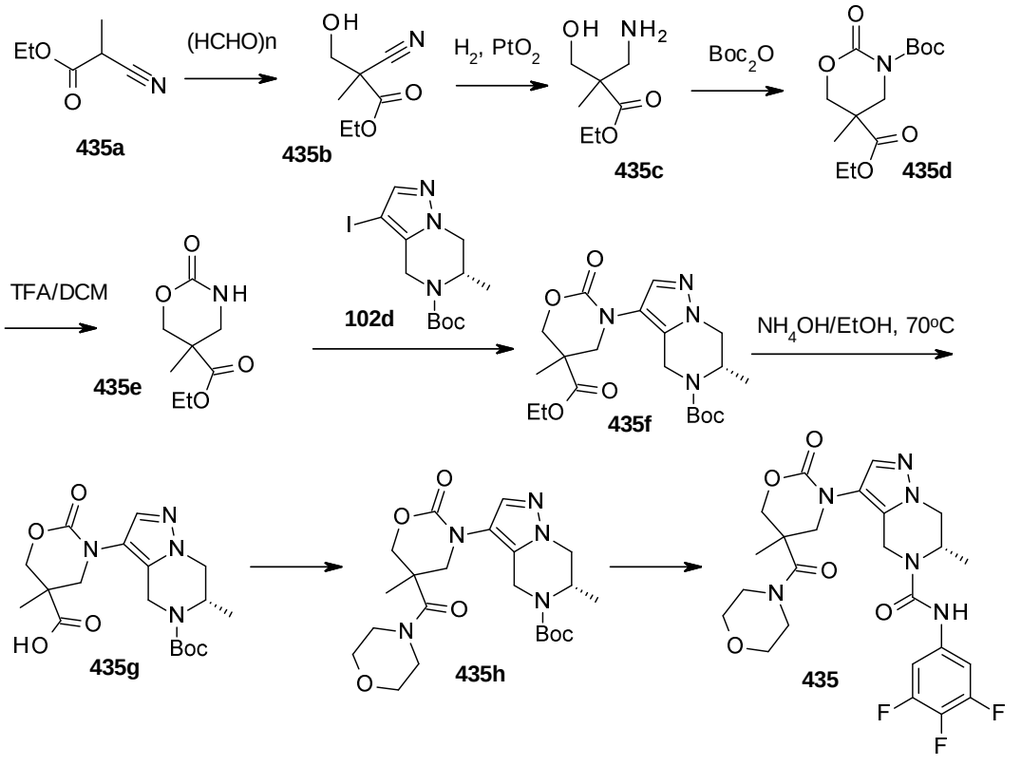
Preparación de (6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 428):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 427** usando (6S)-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-2-oxo-4-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto **428c**) en lugar de 3-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **427c**). El **Ejemplo 428** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (65 mg). LCMS ($M+H^+$): 504. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,53 (td, J = 6,1, 7,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 5,9, 10,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 435:
(6S)-6-metil-3-[5-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: **preparación de 2-ciano-3-hidroxi-2-metil-propanoato de etilo (compuesto 435b)**

A una solución de 2-cianopropanoato de etilo (compuesto **435a**, 40,0 g, 314,6 mmol) en etanol (400,0 ml) se le añadieron K_2CO_3 (124,4 g, 943,8 mmol) y formaldehído (14,2 g, 471,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en AE y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **435b** en forma de un aceite incoloro (16 g). LCMS ($M+H^+$): 158.

Etapa 2: preparación de 2-(aminometil)-3-hidroxi-2-metil-propanoato de etilo (compuesto 435c)

A una solución de 2-ciano-3-hidroxi-2-metil-propanoato de etilo (compuesto **435b**, 16,0 g, 101,8 mmol) en etanol (200,0 ml) se le añadieron óxido de platino (2,3 g, 10,2 mmol) y una solución de HCl (4 M en dioxano, 50,9 ml, 203,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi (344,74 kPa)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **435c** en forma de un aceite incoloro (19,4 g). LCMS ($M+H^+$): 162.

Etapa 3: preparación de O5-etil 5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-3,5-dicarboxilato de O3-terc-butilo (compuesto 435d)

A una solución de 2-(aminometil)-3-hidroxi-2-metil-propanoato de etilo (compuesto **435c**, 19,0 g, 96,1 mmol) en acetonitrilo (200,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (26,6 g, 192,2 mmol). Después de agitar a 25 ºC durante 30 minutos, la mezcla se añadió en una mezcla en agitación de Boc2O (62,9 g, 288,4 mmol), Et3N (29,2 g, 288,4 mmol) y DMAP (2,4 g, 19,2 mmol) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se repartió entre H_2O (500 ml) y EtOAc (500 ml). La fase de EtOAc se lavó con salmuera (300 ml), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto **435d** en forma de un aceite incoloro (11 g). LCMS ($M+H^+$): 288.

Etapa 4: preparación de 5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxilato de etilo (compuesto 435e)

A una solución del compuesto O5-etil 5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-3,5-dicarboxilato de O3-terc-butilo (compuesto **435d**, 11,0 g, 38,3 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió TFA (14 ml) después de agitarse a 25 ºC durante 2 horas, la mezcla de reacción se basificó a pH 10 añadiendo una solución de hidróxido sódico (2,0 M, acuosa). Después, la mezcla se repartió entre H_2O (400 ml) y DCM (400 ml). La fase de DCM se lavó con salmuera (200 ml) y después se concentró para dar el compuesto **435e** en bruto (4,2 g). LCMS ($M+H^+$): 188.

Etapa 5: preparación de 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxilato de etilo (compuesto 435f)

Una mezcla de 5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxilato de etilo (compuesto **435e**, 515 mg, 2,75 mmol), 3-yodo-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **102d**, 1,0 g, 2,75 mmol), K_3PO_4 (1,17 g, 5,51 mmol), CuI (105 mg, 0,55 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (78,3 mg, 0,55 mmol) en DMSO (16 ml) se lavó abundantemente con N_2 y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 105 ºC en microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y después se lavó con hielo-agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM/i-PrOH (v/v = 5/1). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **435f** (0,63 g). LCMS ($M+H^+$): 423.

Etapa 6: preparación de ácido 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxílico (compuesto 435 g)

A una solución de 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxilato de etilo (compuesto **435f**, 0,6 g, 1,42 mmol) en etanol (8,0 ml) se le añadió una solución acuosa al 25 %- 28 % de amoniaco (8 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió 2-metiltetrahidrofurano para eliminar azeotrópicamente el agua residual para dar el compuesto **435 g** (0,5 g). LCMS ($M+H^+$): 395.

Etapa 7: preparación de 6-metil-3-(5-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto 435h)

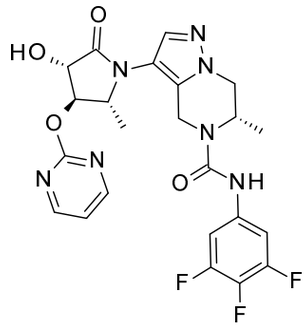
A una solución de ácido 3-((S)-5-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazinano-5-carboxílico (compuesto **435g,** 78,9 mg, 0,2 mmol) en DCE (3,0 ml) se le añadieron morfolina (26,1 mg, 26 µl, 300 µmol), DIPEA (151 mg, 0,2 ml, 1,17 mmol) y HATU (114 mg, 300 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con hielo-agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **435h** (70 mg). LCMS ($M+H^+$): 464.

Etapa 8: preparación de (6S)-6-metil-3-[5-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 435)

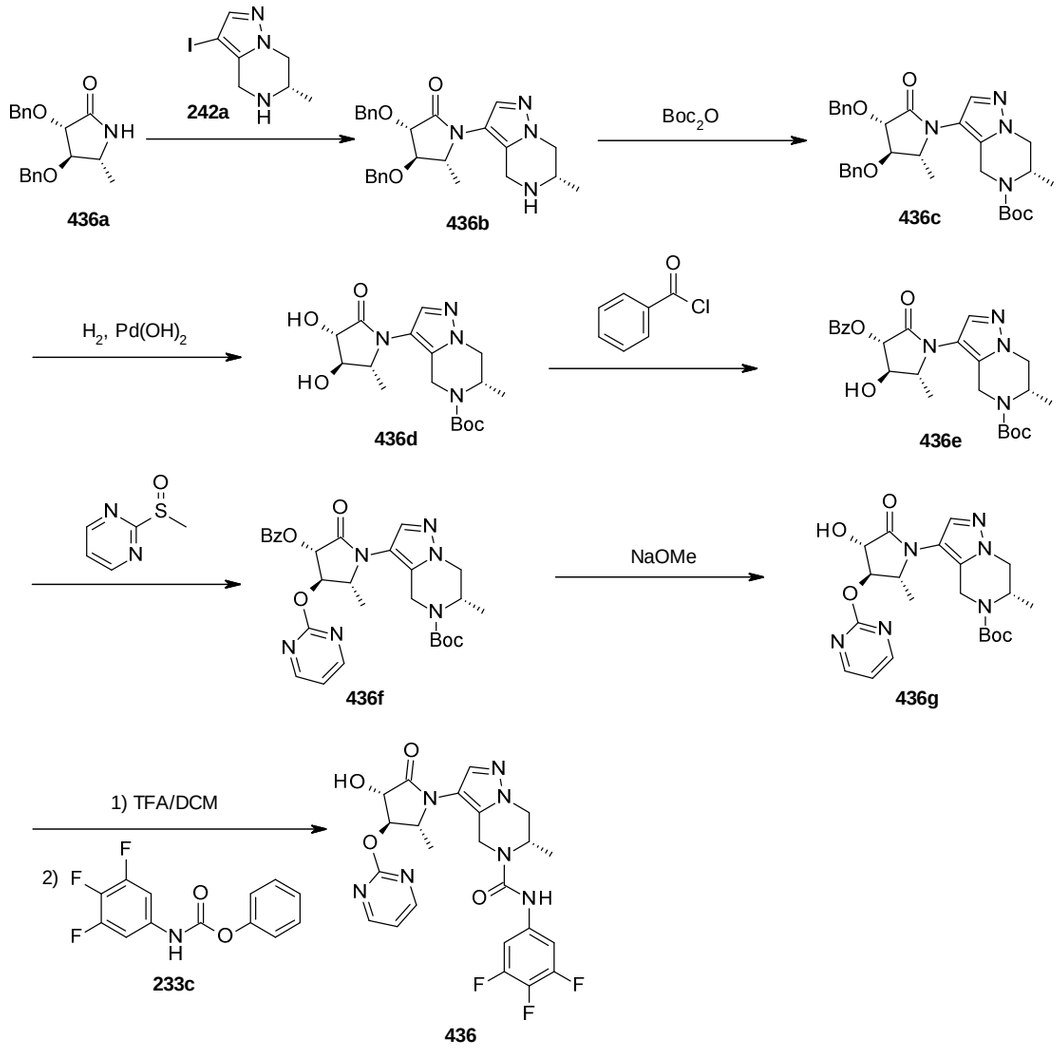
Una mezcla de 6-metil-3-(5-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (6S)-terc-butilo (compuesto **435h**, 69,5 mg, 0,15 mmol), TFA (2,0 ml) y DCM (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCE (3,0 ml), al que después se le añadieron DIPEA (0,5 ml) y (3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**, 60 mg, 225 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 2 horas y después se concentró. El residuo se purificó en primer lugar por columna sobre gel de sílice, y después por HPLC prep. para dar el **Ejemplo 435** (25 mg). LCMS ($M+H^+$): 537. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 (s, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 5,06 - 4,97 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 9H), 1,45 (s, 1,5H), 1,44 (s, 1,5H), 1,30-1,24 (m, 3H)

Ejemplo 436:

(6S)-3-[(2R,3R,4S)-4-hidroxi-2-metil-5-oxo-3-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-metil-1-((S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto 436b)

Una mezcla de (3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-metilpirrolidin-2-ona (compuesto **436a**, 250 mg, 0,80 mmol, la síntesis se refiere a: Hidemi Yoda y col., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 5531-5534) , (S)-3-yodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (compuesto **242a**, 253 mg, 0,96 mmol), K_3PO_4 (341 mg, 1,61 mmol), CuI

(30,6 mg, 0,16 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (22,8 mg, 0,16 mmol) en DMSO (12 ml) se lavó abundantemente con N_2 y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC en microondas durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo dos veces con AE. La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **436b** (251 mg). LCMS ($M+H^+$): 447.

Preparación de 3-((2R,3R,4S)-3,4-bis(benciloxi)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 436c)

A una solución de (3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-metil-1-((S)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (compuesto **436b**, 330 mg, 0,74 mmol) en THF (9,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadió secuencialmente dicarbonato de di-terc-butilo (194 mg, 204 µl, 0,89 mmol) y Na_2CO_3 (78,3 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se extrajo dos veces con AE. La fase orgánica combinada se concentró, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **436c** (300 mg). LCMS ($M+H^+$): 547.

Preparación de 3-((2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto 436d)

A una solución de 3-((2R,3R,4S)-3,4-bis(benciloxi)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **436c**, 300 mg, 0,55 mmol) en EtOH (8,0 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó a 42 ºC durante 3 horas en 1 atm de H_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **436d** en bruto (200 mg). LCMS ($M+H^+$): 367.

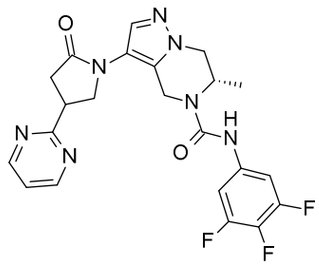
Preparación de (6S)-3-[(2R,3R,4S)-4-hidroxi-2-metil-5-oxo-3-pirimidin-2-iloxi-pirrolidin-1-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 436)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 428** usando 3-((2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **436d**) en lugar de 3-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (compuesto **427c**). El Ejemplo **436** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg). LCMS ($M+H^+$): 518. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,66 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,21 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,93 (d, J = 17,0 Hz, 1H),

4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 4,6, 12,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 437:

(6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida

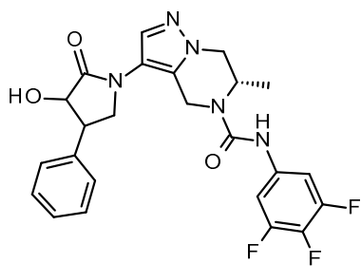


Preparación de (6S)-6-metil-3-(2-oxo-4-pirimidin-2-il-pirrolidin-1-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 437)

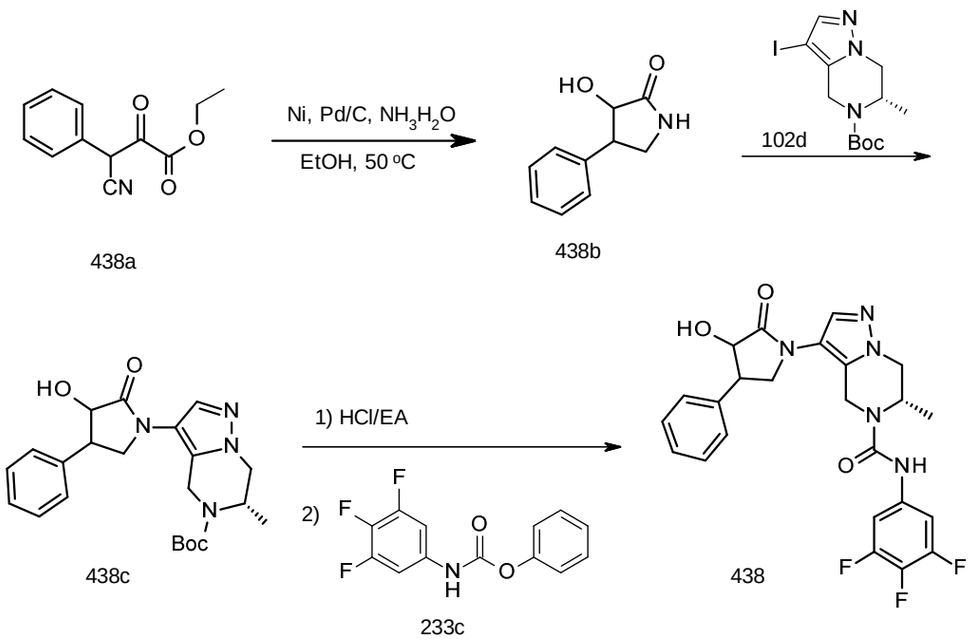
El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 290** usando pirimidin-2-carbaldehído en lugar de tiazol-5-carbaldehído. El Ejemplo **437** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg). LCMS ($M+H^+$): 472. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 5,08 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 3H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 438:

(6S)-3-(3-hidroxi-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de 3-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-2-ona (compuesto 438b):

A una mezcla de 3-ciano-2-oxo-3-fenil-propanoato de etilo (compuesto **438a**, 1,5 g, 6,9 mmol) y $NH_3.H_2O$ (0,2 ml) en EtOH (50 ml) se le añadieron Ni Raney (2,0 g) y Pd/C (1,0 g). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 24 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi (344,74 kPa)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el enantiómero cis **438b-1** (100 mg) y el enantiómero trans **438b-2** (50 mg) en forma de un sólido de color blancos. LCMS ($M+H^+$): 178. Enantiómero cis **438b-1:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 5H), 5,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H); enantiómero trans **438b-2:** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,29-7,20 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 10, 6,4 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H).

Preparación de (6S)-3-(3-hidroxi-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 438):

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando 3-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-2-ona (compuesto **438b-1** o **438b-2**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 438A** y el **Ejemplo 438B** se sintetizaron a partir del enantiómero cis **438b-1** y se separaron por SFC quiral; el **Ejemplo 438C** y el **Ejemplo 438D** se sintetizaron a partir del enantiómero trans **438b-2** y se separaron por SFC quiral.

Ejemplo **438A** (25 mg), sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 486. ^{1}H RMN

(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,43 - 7,19 (m, 7H), 5,09 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 4,3, 12,7 Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 5,3, 9,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

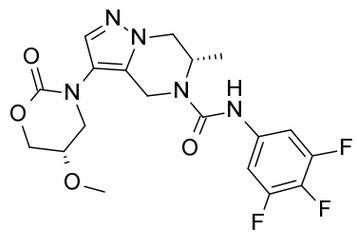
Ejemplo **438B** (32 mg), sólido de color blanco, LCMS ($M+H^+$): 486. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 7H), 5,04 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 5,1, 10,0 Hz, 1H), 3,74 (dt, J = 5,1, 7,0 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo **438C** (15 mg), sólido de color blanco. LCMS ($M+H^+$): 486. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 5,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,3, 12,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,90 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

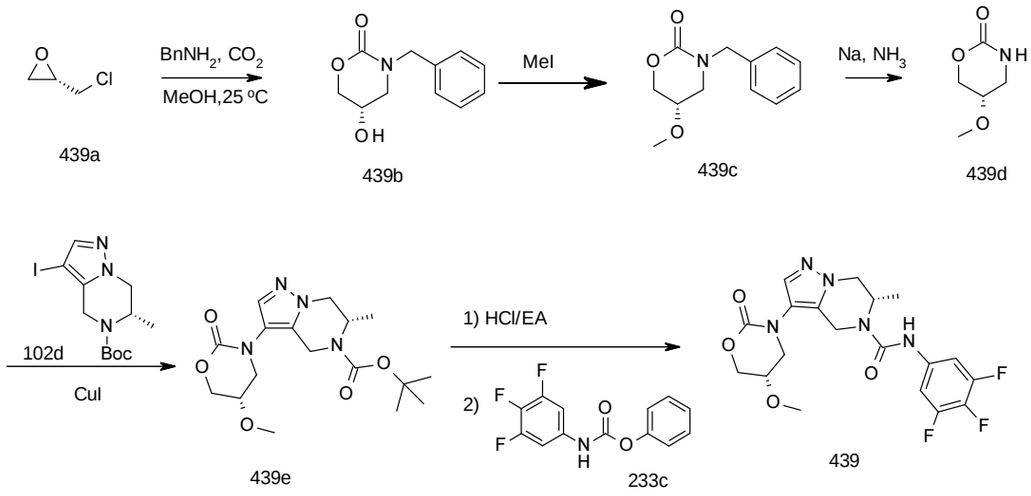
Ejemplo **438D** (21 mg), sólido de color blanco, LCMS ($M+H^+$): 486. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 4,96 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 439:

(6S)-3-[(5S)-5-metoxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-6-metil-N-(3,4,5trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Preparación de (5S)-5-metoxi-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto 439d):

Etapa 1: Una mezcla de (2S)-2-(clorometil)oxirano (compuesto **439a**, 60,0 g, 648,5 mmol), $BnNH_2$ (209,0 g, 1945,5 mmol) y MeOH (1,5 l) en 2 l de autoclave se agitó durante 48 horas en 1 Mpa de CO_2. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó por HCl 5 N a pH 3~4. La solución se extrajo con DCM (300 ml x 10). La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (de PE: EtOAc = 2: 1 a DCM: MeOH = 10: 1) para dar un producto en bruto (15,0 g). El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC prep. ($NH_3 \cdot H_2O$ como aditivo) para dar el compuesto **439b** en forma de un sólido de color blanco (5,0 g). LCMS ($M+H^+$): 208. ^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 - 7,28 (m, 5H), 4,67 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 4,16 (s a, 1H), 3,44 (dd, J = 3,6, 12,2 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,5 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución de (5S)-3-bencil-5-hidroxi-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto **439b**, 450,0 mg, 2,17 mmol) en MeCN (10,0 ml) se le añadieron Ag_2O (2,5 g, 10,85 mmol) y MeI (3,0 g, 21,7 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 5 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto **439c** en forma de un sólido de color blanco (950 mg). LCMS ($M+H^+$): 222. ^{1}H RMN: (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,39 - 7,30 (m, 5H), 4,68 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 3H), 3,73 (s a, 1H), 3,49 (dd, J = 3,3, 12,8 Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H).

Etapa 3: Se burbujeó NH_3 (gas) a través de una solución de (5S)-3-bencil-5-metoxi-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto **439c**, 400,0 mg, 1,81 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 ºC durante 5 minutos, y después se añadió Na (125,0 mg, 5,43 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 15 minutos, y después se vertió en 10 ml de una solución acuosa de NH_4Cl (3,0 g). La mezcla resultante se concentró y el residuo se trituró con THF (20 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto **439d** en forma de un aceite incoloro (100 mg, en bruto).

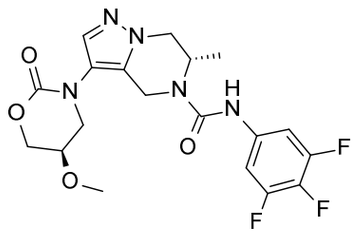
LCMS ($M+H^+$): 132. ^{1}H RMN: (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,29 (td, J = 2,6, 11,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 5H).

Preparación de (6S)-3-[(5S)-5-metoxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-6-metil-N-(3,4,5trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida (Ejemplo 439)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 223** usando (5S)-5-metoxi-1,3-oxazinan-2-ona (compuesto **439d**) en lugar de pirrolidin-2-ona, y N-(3,4,5-trifluorofenil)carbamato de fenilo (compuesto **233c**) en lugar de N-[2-(difluorometil)-4-piridil]carbamato de fenilo (compuesto **218c**). El **Ejemplo 439** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg). LCMS ($M+H^+$): 440. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 4,99 – 4,96 (m, 2H), 4,62 - 4,39 (m, 3H), 4,30 (dd, J = 4,1, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 2,9, 12,7 Hz, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 440:

(6S)-3-[(5R)-5-metoxi-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-6-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al **Ejemplo 439** usando (2R)-2-(clorometil)oxirano en lugar de (2S)-2-(clorometil)oxirano. El **Ejemplo 440** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (29 mg). LCMS ($M+H^+$): 440. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 5,05 – 4,90 (m, 2H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 4,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,88 (s., 1H), 3,69 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 441: Ensayos de inhibición del VHB

Línea celular y condiciones de cultivo:

HepG2.2.15 es una línea celular transfectada de forma estable que contiene el genoma del VHB. Se obtiene a partir de la línea celular de hepatoblastoma Hep G2 (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC® HB-8065™) mediante los procedimientos publicados descritos en la referencia: MA Selles y col. Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 1987, 84, 1005-1009. La línea celular se mantuvo en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)-medio F12 complementado con suero fetal bovino al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, y 0,5 mg/ml de G418.

Actividad anti-VHB *in vitro*:

Se sembrar células HepG2.2.15 en placas de 96 pocillos (3 x 10^4 células en 100 µ de medio por pocillo) y se incubaron durante una noche a 37 ºC. Los compuestos de ensayo se diluyeron de forma semilogarítmica en serie en DMSO y después se diluyeron 100 veces en medio de cultivo. Se añadieron 100 µl de compuestos diluidos en las placas para alcanzar una concentración final al 0,5 % de DMSO en cada pocillo. Cinco días después del tratamiento del compuesto, el sobrenadante del cultivo se recogió para su análisis adicional.

Para la detección PCR cuantitativa de ADN del VHB extracelular, el sobrenadante de cultivo se procesó por digestión de Proteinasa K. Después de la inactivación térmica de la enzima, las muestras se sometieron a cuantificación con ADN del VHB por qPCR. Se determinó la concentración de compuestos eficaz a la que la replicación del VHB se inhibe un 50 % (EC_{50}).

Los Ejemplos de la presente invención se ensayaron en los ensayos anteriores como se describe en el presente documento y se descubrió que tenían una EC_{50} de aproximadamente 0,009 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo de HepG2.2.15. Se descubrió que los compuestos particulares de la presente invención tenían una EC50 por debajo de 0,1 µM como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Actividad de los compuestos de esta invención en el ensayo de HepG2.2.15

Ejemplo Nº	EC_{50} (µM)	Ejemplo Nº	EC_{50} (µM)	Ejemplo Nº	EC_{50} (µM)	Ejemplo Nº	EC_{50} (µM)
21.	0,076	**204**	0,036	**290**	0,011	**377**	0,081
24	0,033	**212**	0,033	**291**	0,007	**378**	0,028
30	0,072	**215**	0,100	**292**	0,048	**379**	0,038
33	0,085	**218**	0,014	**294**	0,013	**381**	0,005
34	0,052	**229**	0,047	**295**	0,033	**382**	0,016
50	0,036	**230**	0,052	**296**	0,030	**386**	0,088
51	0,068	**231**	0,025	**297**	0,068	**390**	0,103
53	0,034	**232**	0,049	**298**	0,104	**391**	0,074
61	0,029	**233**	0,076	**299**	0,080	**392**	0,088

67	0,029	**235**	0,039	**302**	0,020	**393**	0,070
68	0,075	**237**	0,074	**303**	0,081	**394**	0,065
73	0,045	**238**	0,021	**309**	0,005	**395**	0,088
76	0,095	**239**	0,038	**318**	0,045	**396**	0,058
78	0,029	**240**	0,016	**321**	0,047	**397**	0,060
79	0,028	**240-1**	0,055	**326**	0,046	**398**	0,080
81	0,032	**240-2**	0,009	**329**	0,004	**399**	0,019
85	0,011	**241**	0,075	**331**	0,012	**400**	0,094
86	0,066	**243**	0,031	**332**	0,011	**401**	0,088
92	0,013	**245**	0,053	**333**	0,046	**403**	0,031
94	0,033	**247**	0,014	**334**	0,022	**404**	0,042
96	0,072	**248**	0,093	**336**	0,066	**405**	0,010
99	0,024	**249**	0,099	**337**	0,015	**406**	0,006
100	0,061	**250**	0,021	**338**	0,014	**407**	0,024
102	0,014	**251**	0,045	**341**	0,040	**408**	0,022
122	0,093	**252**	0,015	**342**	0,041	**409**	0,016
127	0,086	**253**	0,044	**344**	0,007	**410**	0,037
134	0,085	**254**	0,039	**345**	0,017	**411**	0,018
135	0,023	**255**	0,028	**346**	0,012	**412**	0,021
136	0,056	**256**	0,068	**348**	0,094	**413**	0,076
138	0,037	**257**	0,015	**349**	0,015	**414**	0,017
139	0,046	**259**	0,023	**350**	0,015	**415**	0,025
142	0,056	**261**	0,040	**351**	0,012	**419**	0,071
150	0,058	**262**	0,065	**352**	0,014	**420-1**	0,027
155	0,040	**267**	0,039	**353**	0,005	**420-2**	0,030
156	0,025	**268**	0,096	**354**	0,013	**420-3**	0,003
157	0,083	**269**	0,012	**355**	0,036	**421**	0,014
158	0,044	**270**	0,017	**356**	0,050	**422**	0,065
167	0,015	**271**	0,038	**358**	0,043	**424**	0,044
170	0,046	**272**	0,104	**360**	0,043	**425**	0,087
171	0,045	**273**	0,039	**361**	0,011	**426**	0,029
174	0,066	**274**	0,040	**362**	0,032	**428**	0,006
176	0,052	**275**	0,064	**363**	0,009	**436**	0,016
178	0,013	**276**	0,006	**364**	0,028	**437**	0,006
183	0,068	**278**	0,027	**368**	0,047	**438-1**	0,010
198	0,030	**281**	0,052	**369**	0,034	**438-2**	0,108
199	0,030	**282**	0,057	**370**	0,028	**438-3**	0,044

200	0,038	**283**	0,047	**371**	0,020	**438-4**	0,010
201	0,013	**284**	0,010	**372**	0,050		
202	0,051	**285**	0,007	**373**	0,022		
203	0,097	**286**	0,026	**376**	0,088		